

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N° 152

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GARITEY

Né le 19 août 1921, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 1958

Contribution à l'étude
DES ASTHENIES

Président : M. MOUQUIN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GARITEY

Né le 19 août 1921, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 1958



Contribution à l'étude
DES ASTHENIES

Président : M. MOUQUIN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	
Clinique de neuro-chirurgie	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie . . .	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ CABROL (C.)		{ GRASSET (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ LE LORIER (G.)
	{ OLIVIER (G.)		{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . . .	{ GAUTHIER-VILLARS	Obstétrique . . .	{ MERGER (R.)
	{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		{ MORIN (P.)
	{ BUSSER (F.)		{ RAVINA (J.)
	{ GOUYGOU (Ch.)		{ ROBEY (M.)
Bactériologie . . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Ophtalmologie . . .	{ BRÉGEAT (P.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Orthopédie . . .	{ JUDET (R.)
	{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie . . .	{ AUBRY (M.)
	{ POLONOVSKI (J.)		{ MADURO (R.)
	{ SCHAPIRA (R.)	Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.-C.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)		{ CHABAUD (A.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (F.)		{ ABOULKER (P.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)		{ BARCAT (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.)		{ BAUMANN (J.)
	{ N...		{ CAUCHOIX (J.)
	{ N...		{ DUBOST (C.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)	Pathologie chirurgicale . . .	{ FLABEAU (F.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GERMAIN (A.)
	{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GOSSET (J.)
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.)		{ LAURENCE (G.)
Médecine légale . .	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>		{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ GAULTIER (M.)		{ MATHEY (J.)
	{ HADENGUE (A.)		{ OLIVIER (Cl.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		{ POILLEUX (F.)
Neuro-chirurgie . .	DAVID (M.)	Pathologie expérimentale . . .	{ THOMERET (G.)
			{ VERNE (J.-M.)
			{ LOEPER (J.)
			{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale . . .	BODIN (G.)	Pharmacologie	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i> LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)	Physiologie . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i> PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISAUD (H.)		
	CASTAIGNE (P.)	Physique	
	CONTE (M.)	médicale . . .	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i> GOUGEROT (L.)
	DEROT (M.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	DOMART (A.)		
	LAMOTTE (M.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie	
	MACREZ (Cl.)	infantile	MICHAUX (L.)
	MILLIEZ (P.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PÊQUIGNOT (H.)	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.)
	PERRAULT (M.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	RAMBERT (P.)	Urologie	KUSS (R.)
	ROYER (P.)		
Pédiatrie . . .	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	{ JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . .	{ AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
		Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	{ DREYFUS (Gilbert) HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i> KOURILSKY (R.) MARCHAL (G.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

In memoriam.

A MA TANTE

MADemoiselle ADRIENNE LABANSAT

A MA FIDÈLE ÉPOUSE

*Qui me soutint toujours dans les durs
moments.*

A MON FRÈRE

LE Docteur HUBERT GARITEY

A MON AMI

LE Docteur ROLAND MARRET

Mon fidèle compagnon de travail.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL MOUQUIN

Professeur de Clinique de Cardiologie
à l'Hôpital Broussais

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAINE (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVALLET

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURIN

MONSIEUR LE DOCTEUR ISRAEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR ADJOINT MERGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR FEY

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALFRED CAYLA

Médecin de l'Hôpital de Neuilly

*Dont l'enseignement et les conseils m'ont
été si précieux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL PERROT

Médecin de l'Hôpital de Neuilly

*Dont l'enseignement clinique est si pit-
toresque.*

A MON AMI

LE DOCTEUR MAX LEROUX

Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital de Neuilly

Plus qu'un état défini, l'asthénie est un syndrome fréquemment rencontré en clinique, correspondant à une dépression de l'état général entraînant à sa suite des insuffisances fonctionnelles multiples.

L'asthénie doit être distinguée de la fatigue normale, laquelle, suivant la définition de LAGRANGE, est une diminution du pouvoir fonctionnel des organes provoquée par un excès de travail et accompagnée d'une sensation caractéristique de malaise, un état physiologique réversible qui disparaît au cours du repos.

La fatigue a été étudiée très soigneusement par les physiologistes ; il semble qu'elle soit due en grande partie à un excès du métabolisme du glycogène musculaire entraînant la formation d'acide lactique.

L'effort intense ou prolongé peut aboutir à un état de fatigue non réversible, véritable syndrome d'épuisement. C'est alors véritablement un état pathologique nécessitant habituellement pour son traitement la prescription de médicaments, en général associés au repos. Le déterminisme de cette fatigue pathologique paraît infiniment plus complexe que celui de la simple fatigue musculaire ; suivant les théories en vogue actuellement, elle semble bien correspondre à un véritable stress provoquant une réaction, la mise en jeu de multiples mécanismes de défense nerveuse, neurovégétative, endocrinienne.

Ce que nous entendons par asthénie correspond en gros à cette fatigue-maladie, mais nous la prenons dans un sens plus extensif ; en effet, alors que la fatigue maladie est habituellement définie comme se produisant chez les sujets sains, l'asthénie peut survenir dans les mêmes circonstances, mais se voit le plus souvent sur des organismes constitutionnellement fragiles ; c'est le cas des asthénies chroniques où la fatigue est tout à fait disproportionnée au stress causal et ne se répare que difficilement ; c'est le cas également des sujets dont la force de résistance est minée soit par un événement pathologique (maladie organique grave), soit par un événement normal de la vie physiologique tel que la grossesse ou les périodes menstruelles, soit enfin du fait de l'âge (on connaît la particulière vulnérabilité des vieillards et des enfants en période de croissance).

L'étude de l'asthénie n'est pas un exercice d'école car elle comporte des résonances familiales, sociales, d'intérêt pratique considérable. C'est un truisme de rappeler que les conditions actuelles de l'exercice de la vie professionnelle se sont considérablement modi-

fiées au cours des âges et que notre vie instable, trépidante, bruyante, contribue par la répétition de petits stress à rendre l'individu particulièrement vulnérable.

Enfin, les progrès considérables des disciplines neuropsychiatriques et surtout psychologiques ont bien montré la valeur de l'incidence psychologique dans les possibilités individuelles de résistance à l'asthénie. Notion de bon sens connue de tous temps mais qu'il nous a paru indiqué de rappeler en cette période où les techniques de laboratoire tendent à remplacer le sens clinique, voire le bon sens tout court.

Du considérable travail bibliographique que nous avons consacré à l'étude de la fatigue et de l'asthénie, nous devons reconnaître que notre moisson fut assez pauvre. Cependant, des travaux extrêmement intéressants ont souligné le rôle des endocrines, du système nerveux central, du facteur psychique pour le déterminisme de l'asthénie, mais relativement peu de travaux ont été consacrés à l'étude du mécanisme intime au niveau cellulaire de l'affection que nous étudions.

De remarquables travaux de chimie biologique, parmi lesquels ceux de ZSENT, GYORGI, d'ENGELHARDT, ont mis en lumière la complexité du phénomène métabolique qui se produit au niveau cellulaire. Il nous a semblé que ces études scientifiques ne s'étaient pas vu couronner des applications pratiques qu'elles pouvaient légitimement escompter.

Multiplés sont les « fortifiants » qui ne sont en réalité que des excitants du système nerveux central : phosphore, arsenic et plus récemment les psychamines qui, sur un organisme sain, conduisent à franchir une période difficile tout en permettant à l'organisme de reconstituer ses réserves, mais qui nous paraissent dangereux au plus haut point chez les sujets dont l'organisme a perdu son pouvoir de récupération normal, ceci étant le pain quotidien de la pratique médicale courante.

Nous nous sommes donc orientés vers l'essai d'un traitement visant non pas à procurer une sensation plus artificielle que réelle de bien-être, mais destiné à rendre à l'organisme son pouvoir de récupération normal. Il nous a paru logique de nous adresser à des produits agissant directement au niveau des éléments nobles de la cellule, c'est-à-dire le noyau cellulaire, et de fournir à celui-ci les facteurs métaboliques qui en assurent la régénération permanente.

Nous avons d'abord pensé à utiliser directement des nucléoprotéides, puisque l'acide nucléique est le constituant essentiel de la matière vivante, mais ceux-ci ne sont pratiquement pas assimilables s'ils n'ont pas été préalablement dégradés en leurs constituants.

Par contre, les nucléosides, grosses molécules polycondensées à structure complexe, donnent après hydrolyse diastasique des nucléotides de pentose, molécule relativement peu compliquée, hydrosoluble et par conséquent directement assimilable.

Notre choix s'est fixé sur les dérivés de l'acide ribonucléique (RNA). Celui-ci, que l'on trouve surtout dans les nucléoles du noyau et dans le protoplasme, se renouvelle beaucoup plus vite que l'acide désoxyribonucléique (DNA) qui paraît jouer un rôle surtout génétique et se métaboliser assez peu. Par ailleurs, le RNA joue un rôle très important dans la respiration cellulaire. Il est facteur essentiel dans la synthèse des protéines. Enfin, le RNA semble être l'élément constitutif du DNA.

Ces bases scientifiques nous ont conduit à penser qu'un apport supplémentaire de RNA constituait un facteur étiologique de valeur dans le traitement de la majorité des asthénies.

L'étude de la littérature qui précise que la vitamine B₁₂ paraît indispensable à la synthèse et au métabolisme des acides nucléiques, nous a conduit à ajouter une petite quantité de ce produit au médicament par nous utilisé.

De même, sachant que la présence d'oligo-éléments (fer, cuivre, manganèse) favorisait l'action des nucléotides de pentose et de la vitamine B₁₂, nous n'avons pas hésité à les associer à notre produit.

C'est l'étude pharmacologique, chimiobiologique, physiologique et clinique de l'association des nucléotides de pentose, dérivés de l'acide ribonucléique, à différents oligo-éléments ainsi qu'à la vitamine B₁₂, qui fait l'objet du présent travail.

Nous savons quelles sont les précautions qu'implique toute présentation de résultats concernant un syndrome aussi complexe soumis à des influences aussi variables que l'asthénie, mais nous engageant dans une voie jusqu'ici peu explorée, nous avons conscience d'avoir fait un travail utile pour nos confrères praticiens et plus généralement pour les anxieux, fatigués, déprimés, etc., dont la foule innombrable réclame de nous réconfort et soulagement.

Plan

Nous avons suivi le plan suivant :

PREMIERE PARTIE ETUDES CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

CHAPITRE I :

Etudes chimique et biologique de l'acide ribonucléique et des nucléotides de base ; leur importance dans le métabolisme cellulaire.

CHAPITRE II :

Les oligo-éléments : le fer, le cuivre, le manganèse.

CHAPITRE III :

La vitamine B₁₂.

CHAPITRE IV :

Intérêt de l'association nucléotides - oligo-éléments et vitamine B₁₂.

DEUXIEME PARTIE ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE I :

L'utilisation de l'association nucléotides - oligo-éléments et vitamine B₁₂ en pédiatrie :

- a) *enfants du premier âge.*
- b) *grands enfants et adolescents.*

CHAPITRE II :

L'utilisation de l'association nucléotides - oligo-éléments et vitamine B₁₂ en gériatrie.

CHAPITRE III :

L'utilisation de l'association nucléotides - oligo-éléments et vitamine B₁₂ chez les asthéniques chroniques (*).

(*) Pour la partie chimie biologique qui comporte une très importante bibliographie, les références sont indiquées groupées par chapitre à la fin de la thèse. — Pour la partie clinique, les références sont indiquées en bloc.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDES
CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

CHAPITRE 1

Études chimique et biologique de l'acide ribonucléique et des nucléotides de base

Leur importance dans le métabolisme cellulaire

A. — ÉTUDES CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

La cellule vivante contient des nucléo-protéides formés d'un acide nucléique uni à une protéine. Il existe deux types d'acides nucléiques : l'acide ribonucléique et l'acide désoxyribonucléique ou thymonucléique. Par hydrolyse ménagée de ces acides nucléiques, on obtient, suivant les conditions, soit les nucléotides, soit les nucléosides qui les composent, ces derniers étant plus simples que les premiers. Par hydrolyse prolongée des acides nucléiques, on les décompose totalement en leurs éléments (acide phosphorique, bases et sucre).

Le tableau schématique suivant donne une idée de la composition des deux acides nucléiques, de leurs ressemblances et de leurs différences (voir page suivante).

Dans certains DNA, on a d'ailleurs mis en évidence d'autres nucléotides : l'acide 5-méthyl-cytosine-désoxyribose phosphorique, l'acide 6-méthyl-aminopurine désoxyribose phosphorique, l'acide 5-hydroxyméthyl cytosine désoxyribose phosphorique [23]; mais ces autres nucléotides n'ont pas été trouvés (du moins jusqu'ici) dans l'organisme.

Schématiquement, si l'on désigne par P l'acide phosphorique, S le sucre et B1, B2, B3, B4 les bases, les acides nucléiques peuvent s'écrire :

	Acide ribonucléique (RNA)	Acide désoxyribonucléique (DNA)
Hydrolyse prolongée	PO_4H_3 (acide phosphorique) Bases puriques : adénine et guanine Bases pyrimidiques : cytosine et uracile Sucre pentosique : ribose	PO_4H_3 (acide phosphorique) Bases puriques : adénine et guanine Bases pyrimidiques : cytosine et thymine (méthyl uracile) Sucre pentosique : désoxyribose
Hydrolyse ménagée donnant les nucléosides = sucre + base	PO_4H_3 4 nucléosides : — guanosine = guanine + ribose — adénosine = adénine + ribose — cytidine = cytosine + ribose — uridine = uracile + ribose	PO_4H_3 4 nucléosides : — guanine + désoxyribose — adénine + désoxyribose — cytosine + désoxyribose — thymine + désoxyribose (= thymidine)
Hydrolyse encore plus ménagée donnant les nucléotides = PO_4H_3 + nucléosides	4 nucléotides (association nucléotides de pentose) : — acide guanylique ou guanosine — PO_4H_3 — acide adénylique ou adénosine PO_4H_3 — acide cytidine phosphorique — acide uridine phosphorique	4 nucléotides : — acide guanine désoxyribose phos- phorique — acide adénine désoxyribose phos- phorique — acide cytosine désoxyribose phos- phorique — Acide thymidine phosphorique

P — S — B1

P — S — B2

P — S — B3

P — S — B4

le pointillé représentant la liaison entre les 4 nucléotides que l'on peut désigner par P' — S — B.

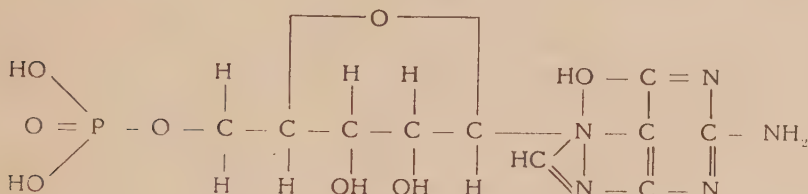
En réalité, la structure des acides nucléiques n'est pas aussi simple que cela. Ces substances forment de grosses molécules polycondensées, à structure complexe, peut-être en spirale. Par exemple, [24] indique que la masse moléculaire du DNA est de 8 millions environ avec une chaîne d'une longueur de 500 Å.

Les acides nucléiques sont évidemment insolubles dans l'eau. Pour être assimilés après ingestion, ils doivent être coupés par hydrolyse diastasique [7].

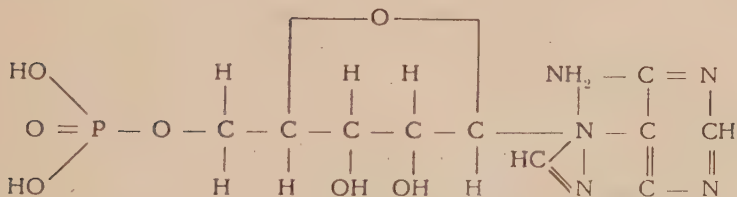
Par contre, les nucléotides sont des molécules relativement peu compliquées, hydrosolubles, et, par conséquent, directement assimilables.

La formule développée des 4 ribonucléotides peut s'écrire ainsi :

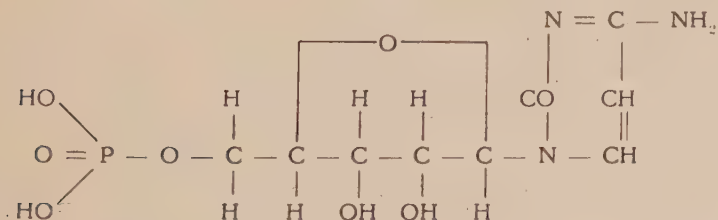
Nucléotide de guanine ou acide guanylique



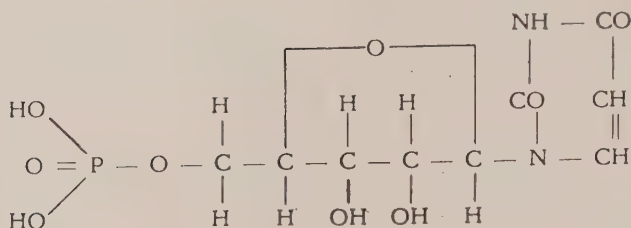
Nucléotide d'adénine ou acide adénylique



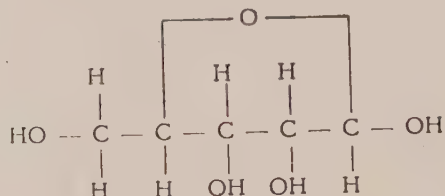
Nucléotide de cytosine ou acide cytidine-phosphorique



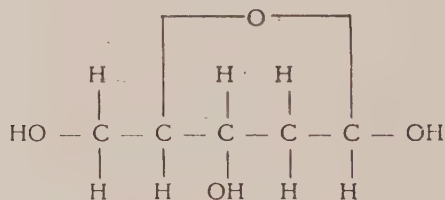
Nucléotide d'uracile ou acide uridine-phosphorique



Dans les désoxyribonucléotides, la structure est similaire mais le sucre d-ribose dans les ribonucléotides :

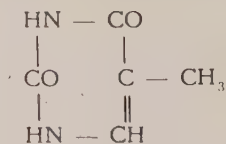


est ici le 2-d-ribodésosose (ou désoxyribose)

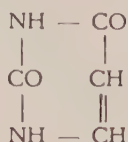


résultant de la réduction de l'hydroxyle en position 2 du ribose.

Signalons également que la thymine, base propre au DNA, est :



et correspond au 5-méthyl-uracile, la formule de l'uracile s'écrivant :



B. — IMPORTANCE DES ACIDES NUCLÉIQUES DANS LA CELLULE ET SON MÉTABOLISME

a) PLACE DES ACIDES NUCLÉIQUES DANS LES CELLULES

Le RNA se trouve dans le protoplasme cellulaire et également dans les nucléoles du noyau.

Le DNA se trouve exclusivement dans le noyau cellulaire, dans la chromatine des chromosomes [5, 7, 20].

b) ACTIVITÉ DES ACIDES NUCLÉIQUES

Le DNA a un rôle surtout génétique. C'est grâce à lui que se transmettent les caractères héréditaires [9]; il est déterminant dans la division des cellules et les mutations [7].

« Les fonctions du RNA sont probablement plus variées. » [7]

Il se renouvelle beaucoup plus vite que le DNA [7].

On trouve une accumulation marquée de RNA dans toutes les cellules « actives » : celles sécrétant les enzymes, régénérant les cellules, sécrétant la soie, les cellules en croissance, les neurones, les cocystes en maturation, etc., et en particulier dans toutes les cellules où une synthèse active de protéines est en train de se produire [4].

« Tous les organes dont les cellules sont le siège d'une multiplication intense sont exceptionnellement riches en RNA : pointes de racines des végétaux, disques imaginaires des chenilles d'insectes, cellules souches du sang, cellules génératrices des poils et de l'épiderme, cellules des cryptes de Lieberkühn, etc. Les cocystes en voie de croissance contiennent de l'acide ribonucléique en abondance au moment où la synthèse du vitellus protéique débute ; au cours du développement embryonnaire, on assiste à une synthèse d'acide ribonucléique au moment où chaque organe

se forme ; elle est suivie d'une diminution lorsque l'histogenèse débute. Il en va de même lors de la reproduction asexuée ou de la régénération. La glande sérigène du ver à soie, dont la fonction essentielle est la synthèse d'une protéine, la soie, est exceptionnellement riche en RNA. Devant un tel ensemble de faits, une conclusion s'imposait ... c'est que l'acide RNA se trouve en abondance dans le cytoplasme et le nucléole de toute cellule destinée à synthétiser des quantités importantes de protéines. » [5]

Le RNA est abondant dans les organes glandulaires (muqueuses gastriques et intestinales, pancréas, glandes salivaires). Il est infiniment plus variable et plastique que le DNA qui tend à demeurer constant dans chaque cellule. La teneur élevée en RNA semble bien précéder la synthèse des protéines et agir par les granules ribonucléoprotéiniques qu'il peut former [5].

« Une cellule se révèle d'autant plus riche en acides nucléiques totaux qu'elle montre une activité physiologique plus intense. »

Le DNA reste assez constant tandis que le RNA varie beaucoup ; il a un rôle vital plus important (synthèse des protéines cellulaires) que le DNA [9]. Les acides ribonucléiques et les ribonucléotides jouent un rôle, en particulier, dans la respiration cellulaire (les enzymes respiratoires et hydrolytiques sont accolés, pour une grande part, aux granulations ribonucléoprotidiques) [9].

L'acide à ribose est

« une machine à synthétiser les protéines »,

et aussi un outil servant à la différenciation, à l'organisation, à la régénération des tissus [9].

« Ses variations quantitatives dans les cellules en voie de sécrétion ou d'intense multiplication ont permis d'entrevoir qu'il intervient directement dans les synthèses protéiques et, de ce fait, joue un rôle de premier plan dans le métabolisme cellulaire ... Il apparaît actuellement que le RNA nucléaire renouvelle son taux de P, N ou C beaucoup plus aisément et plus vite que le RNA cytoplasmique. En outre, ces deux RNA sont métaboliquement plus actifs que le DNA. » [20]

WHITE et coll. [22] insistent aussi sur la synthèse des protéines par le RNA, ainsi que d'autres auteurs [23].

De cet ensemble de faits, il ressort que l'acide ribonucléique et les ribonucléotides ont un rôle métabolique essentiel dans la cellule, en particulier dans la synthèse des protéines.

Mais un autre rôle important qui rend l'acide ribonucléique essentiel, est son intervention dans la synthèse du DNA.

C. — SYNTHÈSE DE L'ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE A PARTIR DES RIBONUCLÉOTIDES OU DE L'ACIDE RIBONUCLÉIQUE

« Il est très vraisemblable que les interactions doivent être continues »

entre les divers facteurs vitaux (nucléotides et acides nucléiques, vitamines, ATD, enzymes porteurs d'H, etc.),

« ce qui élargit, à n'en pas douter, l'importance des composés nucléiques dans les équilibres vitaux fondamentaux » [9].

« Il apparaît de plus en plus clairement que les acides nucléiques ne sont pas des substances inertes au sein de la cellule : ils subissent constamment des remaniements, ils se synthétisent et se dégradent et ils interviennent dans le métabolisme d'autres substances chimiques. » [5]

De nombreux travaux ont porté sur cette synthèse *in vivo* des acides nucléiques.

a) EXPÉRIENCES ET THÉORIE DE J. BRACHET SUR LA TRANSFORMATION DES RIBONUCLÉOPROTÉINES OU DES RIBONUCLÉOTIDES EN DNA [1, 2, 3, 4, 5]

Dès 1933, BRACHET [1], travaillant sur l'œuf d'oursin, a vu que certains faits contredisaient la théorie de la synthèse totale de l'acide désoxyribonucléique (il n'y a pas de synthèse de P nucléique) et celle de la migration de DNA préformé dans le cytoplasme vers le noyau (on n'a, en effet, aucune réserve de DNA dans le cytoplasme des œufs vierges).

« Pour expliquer ces faits, on est obligé de supposer qu'il se produit, au cours du développement, une synthèse d'acide thymonucléique aux dépenses d'autres nucléoprotéides (vraisemblablement les pentoses nucléoprotéides). »

Pendant le développement de l'œuf d'oursin, l'auteur a observé une synthèse considérable du DNA et une diminution notable des pentoses totaux.

« Ce fait constitue un argument sérieux en faveur de l'idée d'une transformation des pentoses nucléoprotéides en DNA. »

En 1937, l'auteur [2] a repris et étendu ses expériences en travaillant avec *Arbacia*, *Paracentrotus*, *Rana fusca*, etc.

« Chez la grenouille, comme chez l'oursin, nous assistons donc à une synthèse d'acide thymonucléique, contrebalancée par une perte en pentoses, sans intervention des mononucléotides. »

BRACHET exclut ici la transformation directe des nucléotides en DNA, il pense que c'est un acide pentose nucléique qui donne le DNA. Mais, pour les mononucléotides,

« rien ne s'oppose cependant à ce qu'ils puissent constituer un stade intermédiaire de passage au cours de la synthèse ».

L'auteur pense que le DNA peut se synthétiser de deux façons différentes : 1) synthèse totale encore inconnue ; et 2) synthèse partielle où le DNA

« tire presque certainement son origine de composés dont le radical hydrocarboné est un pentose et il s'agit, selon toute vraisemblance, d'un acide pentose nucléique ».

En 1947, au cours d'un Symposium, BRACHET [4] revint sur les expériences ci-dessus. L'œuf d'oursin est le seul cas où il ait trouvé une preuve quantitative de la transformation du RNA en DNA.

« Il est cependant fortement probable que la transformation du RNA en DNA puisse se produire dans de nombreuses cellules au moment de la mitose. Le cytoplasme des cellules en division est ordinairement moins basophile que celui des cellules voisines au repos. »

Les travaux de MITCHELL et STOWELL (cf. paragraphe *b* ci-après) confirment les vues de l'auteur. D'autres observations cytochimiques sur des œufs divers renforcent l'hypothèse de la transformation du RNA en DNA. La teneur en RNA des cellules varie donc selon les circonstances.

« Elle s'accroît chaque fois qu'il y a synthèse de nouvelles protéines, à la suite de processus de croissance ou d'élaboration de protéines spécifiques pendant l'organogenèse, mais, pendant la mitose elle-même, il y a transformation de RNA en DNA, surtout chaque fois que les cellules se coupent sans augmentation du volume cellulaire. »

Chez les batraciens, en particulier, les mononucléotides de RNA semblent particulièrement actifs à provoquer des mitoses.

Dans son livre « Embryologie chimique » [3], BRACHET développe encore ses théories et répond aux critiques qui lui ont été faites. Il rappelle comment dans l'œuf d'oursin (et d'autres) le DNA est synthétisé, sans augmentation de « matières nucléaires », tandis que les pentoses diminuent.

Il semble bien que le DNA des noyaux vienne des mononucléotides libres (ATP en particulier) et des RNA. Rien ne prouve d'ailleurs que le RNA se transforme directement en DNA.

« Il est, au contraire, vraisemblable qu'il subit d'abord une hydrolyse ; sa molécule est probablement dégradée en mononucléotides plus solubles qui sont à même de pénétrer dans le noyau ; peut-être même l'hydrolyse va-t-elle plus loin encore. »

Le DNA peut aussi se former par « synthèse totale » qui semble se produire parallèlement à la « synthèse partielle » à partir du RNA. Celui-ci se synthétise plus vite que le DNA et une partie serait employée à l'élaboration du DNA pendant les mitoses.

Enfin, dans son dernier ouvrage, BRACHET [5] est un peu plus réticent sur sa théorie mais soutient que la transformation de RNA en DNA et la synthèse totale des purines à partir de la glycine sont simultanées. La conversion en bloc du RNA en DNA est invraisemblable, à cause de la complexité structurale des acides nucléiques, mais on ne peut pas exclure que les produits de coupure du RNA ne soient les précurseurs du DNA.

b) EXPÉRIENCES CONFIRMANT LA THÉORIE DE BRACHET [6 bis, 7, 9, 12, 13, 14, 19, 20, 21]

I. — BROWN [6 bis] a montré

« que des ribonucléotides et des ribonucléosides pyrimidiques (l'acide cytidylique et la cytosine, par exemple) constituent d'excellents précurseurs des pyrimidines de l'acide désoxyribonucléique ».

DAVIDSON [7] décrit les travaux de BRACHET et MITCHELL, et ajoute :

« Il se peut qu'il y ait un précurseur commun au DNA et au RNA et non formation du premier aux dépens du second, mais, quoi qu'il en soit, les cellules en division rapide sont particulièrement riches en RNA cytoplasmique et l'acquisition d'un stock suffisant de RNA semble indispensable à la synthèse du DNA. »

GORET et JOUBERT [9] reprennent encore ces travaux et montrent comment, chez les êtres supérieurs, le DNA et le RNA subissent des variations « cycliques » et contraires pendant la mitose. Chez les bactéries, le RNA est très élevé pendant la phase de latence tandis que le DNA augmente quand le noyau commence à se diviser. Les deux acides s'équilibrent.

« Il existe une régulation réciproque de chacun d'eux par son congénère. »

Le RNA constitue

« une réserve, un stock aux dépens duquel l'acide à désoxyribose s'élaborerait pendant la mitose ».

VILLÉE [21] a trouvé que les larves de *Drosophila* poussent lentement dans un milieu ne contenant pas de RNA. La croissance est très raccourcie par addition de RNA, du mélange des nucléotides obtenus par hydrolyse de RNA, d'acide adénylique ou d'adénine (or, on sait que la croissance se fait par les mitoses où le DNA joue un rôle essentiel).

R. et C. VENDRELY [20] reprennent la théorie sans insister.

II. — Mais la confirmation la plus éclatante de la théorie de la transformation du RNA en DNA vient des travaux de MITCHELL [12, 13] et STOWELL [19] d'une part, et de PELC [14] d'autre part.

1° MITCHELL, en 1942 et 1943, a travaillé sur des tissus normaux et malins d'homme et de têtard. Après des doses thérapeutiques de rayons X ou de rayons gamma, on a trouvé des modifications d'absorption des U.V. de 2.537 Å dans le cytoplasme des cellules en prolifération ou en train de se différencier.

« On a montré que l'augmentation de l'absorption U.V. du cytoplasme après irradiation était due à l'accumulation de pentose nucléotides, probablement de ribonucléotides, contenant de l'adénine et quelques autres groupes chromophores non identifiés. L'importance de la modification s'accorde avec la présence, dans le cytoplasme irradié, de ribonucléotides en concentration locale souvent de l'ordre de 3 % et elle suggère la production d'un trouble métabolique par la radiation. » [12]

Or, on a prouvé que le produit absorbant n'était pas DNA et que, simultanément, la mitose et la production de DNA étaient arrêtées dans le noyau. Le trouble du métabolisme des acides nucléiques est

« caractérisé par l'inhibition de l'acide thymonucléique dans le noyau et l'accumulation de ribonucléotides dans le cytoplasme de la cellule touchée. Les modifications sont probablement dues à l'inhibition par la radiation du processus de réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides dans le noyau. Ce mécanisme paraît s'accorder aux modifications histologiques observées après irradiation » [12].

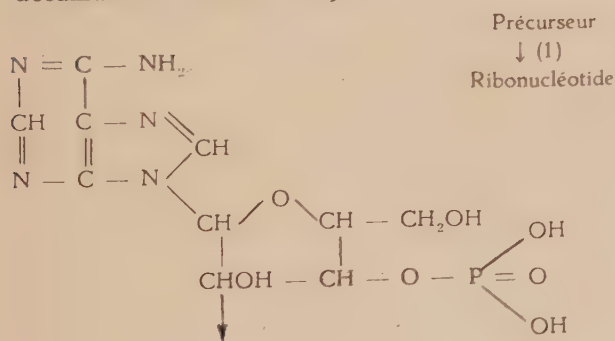
MITCHELL [13] donne des conclusions identiques à des travaux similaires :

« Après irradiation, il n'y a pas d'augmentation de l'acide nucléique total des noyaux... Ceci veut dire que, pendant le processus d'inhibition de la mitose, il ne se synthétise plus d'acide thymonucléique par les noyaux. »

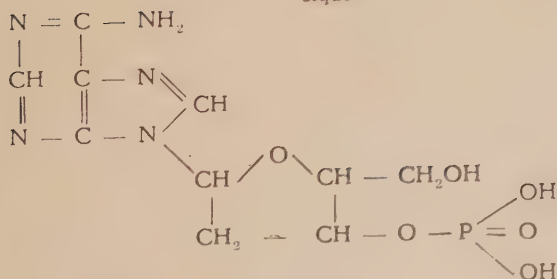
Par contre, les ribonucléotides s'accumulent dans le cytoplasme.

« Une simple explication de ces résultats est que les rayons X et gamma inhibent la synthèse normale de l'acide thymonucléique en arrêtant la réduction des ribonucléotides (RN) en désoxyribonucléotides (DN). L'accumulation temporaire de grosses quantités de ribonucléotides (RN) accompagnant l'inhibition de la synthèse de désoxyribonucléotides (DN) est due au blocage par les radiations de la réaction (2), tandis que le RN produit par la réaction (1) s'accumule jusqu'à ce qu'un équilibre s'établisse (si la réaction inverse de (1) est possible ou que l'enzyme responsable de (1) s'empoisonne). La concentration normalement basse de RN observée dans le cytoplasme est donc une concentration stationnaire. Quand la réaction (2) et la mitose reprennent, l'accumulation de RN est lentement supprimée : d'autres processus diminuent également la concentration de RN et probablement la diffusion et l'oxydation, par exemple en acide urique. »

On a, en effet, observé que des RN semblent diffuser dans le noyau à partir du cytoplasme au cours de l'irradiation et qu'on avait accumulation d'acide urique.



↓ (2) Réaction normale dans le noyau ; probablement inhibée par les X et les γ, peut-être par inactivation diastatique



Désoxyribonucléotide (supprimé par polymérisation et précipitation)

Ces travaux de MITCHELL ont été confirmés par ceux de STOWELL [19] qui

« a démontré une diminution de la quantité de DNA par cellule dans certaines tumeurs après irradiation. Ces observations supportent le concept que la radiation gêne la formation de DNA dans le noyau et marque un trouble du métabolisme des acides nucléiques pouvant amener la mort de la cellule... Le trouble est indiqué par des anomalies des chromosomes et l'accumulation d'acides ribosenucléiques dans le cytoplasme des cellules. Cette augmentation des acides pentose nucléiques peut expliquer le gonflement des cellules et l'augmentation de coloration basophile du cytoplasme parfois observée après irradiation ».

2° Les travaux de PELC [14], assez différents, apportent également une preuve que la DNA peut se former à partir de RNA.

Ses expériences ont eu lieu sur des souris auxquelles il injecte par voie intrapéritonéale du chlorhydrate d'adénine, marqué en 8 par C^{14} . Il sacrifie les animaux après des temps divers et étudie des coupes de tissus. Il constate la présence d'adénine marquée dès le lendemain de l'injection dans le RNA des spermatogonies non en division. Il la retrouve au bout de un à huit jours dans le DNA. Dans l'intestin grêle, le retard est moins long.

« Dans les testicules, le pourcentage de spermatogonies dont le DNA est marqué augmente régulièrement de 12 % le lendemain de l'injection à 63 % au bout de dix jours. Cette augmentation ne peut pas être due à une augmentation du nombre des noyaux marqués par division cellulaire car le nombre de grains par noyau positif est constant. On en conclut qu'un précurseur de DNA, dans les testicules ou ailleurs, est marqué fortement peu après l'injection et qu'il est épuisé par les spermatogonies mais pas par les cellules des tissus somatiques. »

Or, ce précurseur doit être RNA car :

« L'adénine (8- C^{14}) est assez rapidement incorporée dans le RNA des spermatogonies et elle est utilisée pour la synthèse du DNA quand une cellule pénètre dans le stade approprié de son cycle. Cette utilisation de l'adénine incorporée dans le RNA peut provenir soit de la coupure du RNA suivie de l'incorporation par le DNA, soit du fait que le RNA est un précurseur du DNA. Il semble invraisemblable que l'adénine incorporée dans le DNA provienne de la coupure du RNA car on n'a pas d'indication que le RNA soit fortement réduit dans les tubules où les spermatogonies ont synthétisé DNA. On devrait présumer que seulement une quantité limitée de RNA du noyau est coupée et que tout ou partie de ses composants est réutilisé pendant la synthèse du DNA, hypothèse qui est presque impossible à distinguer de la

seconde possibilité et qui est supportée aussi par les résultats des travaux cytochimiques et biochimiques antérieurs.

« Les observations semblent le mieux expliquées par l'hypothèse que le RNA sert de précurseur au DNA dans les tissus somatiques et les testicules, mais que la latence entre la synthèse de RNA et celle de DNA est bien plus longue dans les testicules que dans l'épithélium de la cornée ou de l'intestin grêle. »

c) RÉDUCTION DU RIBOSE EN DÉSOXYRIBOSE

[6, 10, 15, 16, 17]

Cette possibilité était déjà évoquée dans les travaux de MITCHELL [12, 13]. (Cf. paragraphe ci-dessus.)

Dès 1950, l'équipe de HAMMARSTEN [10] a trouvé que les polynucléotides ne pouvaient pas servir de précurseurs à la synthèse de nouveaux polynucléotides et que les bases libres n'étaient pas non plus facilement utilisées. Par contre, les nucléotides et nucléosides sont bien mieux utilisés chez les bactéries et les mammifères. Il semble que

« le rat soit capable de former le désoxyribose à partir du ribose quand le sucre est lié à la cytosine... D'ailleurs ... le pont d'attache du désoxyribose aux pyrimidines dans le DNA est le même que celui du ribose aux pyrimidines dans le RNA »

(c'est-à-dire la position 3).

En 1953, ROSE et SCHWEIGERT [17] déclarent presque dans les mêmes termes :

« Il existe un mécanisme, chez le rat, permettant la conversion de ribose en désoxyribose en liaison glycosique. »

Ces auteurs ont travaillé avec des nucléotides et nucléosides chez les micro-organismes et les rats ; l'acide guanylique et l'acide cytidylique sont utilisés et la liaison ribosidique est conservée.

« La transformation du ribose de la cytidine en désoxyribose des pyrimidines désoxyribosides du DNA est d'un intérêt capital. Le concept de la synthèse du DNA par passage aux ribonucléotides n'est pas nouveau. »

(Rappel des expériences de BRACHET et de MITCHELL.)

Ici, on ne peut pas dire à quel stade se produit la transformation de ribose en désoxyribose (nucléoside ou autre stade).

L'équipe de ROLL [15 et 16] a également étudié l'utilisation des nucléotides marqués (N15, C14, P32) par les mammifères (rats) en travaillant avec les acides adényliques et guanyliques [15]. Tous les

nucléotides sont déphosphorylés avant d'être utilisés pour former les acides nucléiques. L'adénosine s'incorpore principalement dans le RNA et se transforme partiellement en guanosine sans coupure apparente du riboside.

« Il est apparent que l'adénosine se transforme en dérivé d'adénine désoxyriboside avec maintien de la liaison glycosidique intacte. »

Un peu d'adénine et la guanine s'incorporent au RNA, coupées du ribose.

Le ribose de l'acide adénylique semble bien

« être utilisé pour la synthèse du désoxyribose » [15].

ROLL et coll. [16] décrivent ses résultats avec les acides cytidylique et uridylique marqués. L'acide cytidylique est un meilleur précurseur que l'autre des pyrimidines de RNA et DNA.

« Les parties cytidine et uridine de ces nucléotides étaient incorporées dans RNA sous forme des unités intactes et la cytidine était largement transformée en dérivés désoxyribonucléosidiques sans rupture de la liaison nucléosidique. Avec l'acide uridylique, il y eut une certaine rupture de la liaison glycosidique au cours de la transformation en dérivés désoxyribonucléosidiques. »

Tous ces points ont été confirmés par BROWN [6] qui a montré que dans l'organisme, à partir des « petits précurseurs (glycocolle, NH_3 , fragments de molécules), ce sont les nucléotides puriniques qui se forment et sont incorporés dans les acides nucléiques, et non les bases puriniques libres. Les nucléotides et nucléosides exogènes sont utilisés bien plus facilement que les bases libres correspondantes.

« L'unité cytosine-ribose est utilisée intacte ; elle est également transformée en dérivés de l'uracile sans coupure des liaisons glycosyles. »

Il semble que les dérivés du désoxyribose se forment

« par suppression réductrice de l'oxygène du second carbone ».

Les résultats sont similaires avec l'acide uridylique.

d) TRANSFORMATION DE L'URACILE EN THYMINES PAR MÉTHYLATION

Cette transformation se fait *in vivo* sous l'influence catalytique de la vitamine B_{12} . Ce point, très amplement confirmé, sera décrit *in extenso* dans une autre note concernant la synergie entre les nucléotides, les oligo-éléments et la vitamine B_{12} .

e) ACTION DU RNA SUR LA MITOSE [8]

Les travaux de l'équipe de FIRKET avec la ribonucléase donnent une autre lueur sur la synthèse du DNA.

La ribonucléase modifie fortement les cellules *in vitro*. La croissance et le nombre des mitoses sont réduits, la basophilie du cytoplasme et du noyau est diminuée ou supprimée, etc.

On a recherché

« comment l'hydrolyse de l'acide ribonucléique affectait le métabolisme de l'acide désoxyribonucléique ».

Par histogrammes et autres méthodes, les auteurs ont vu que le pourcentage des cellules avec valeur diploïde normale diminuait considérablement après contact de trois jours avec la ribonucléase et que par contre, on avait augmentation des cellules tétraploïdes ou intermédiaires.

« Il semble que la suppression de l'acide ribonucléique cellulaire par la ribonucléase n'empêche pas la synthèse de l'acide désoxyribonucléique par les cellules avant la pro-phase, mais inhibe le développement ultérieur de la mitose. Or peut conclure que l'acide ribonucléique n'est pas impliqué dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique, mais qu'il est d'une certaine manière nécessaire à la mitose normale dans ce matériau. »

En conclusion de ce chapitre, on peut dire que la situation est encore confuse en ce qui concerne la transformation du RNA en DNA, mais que le RNA, qu'il soit un précurseur direct du DNA, qu'il joue un rôle par ses nucléotides, qu'il soit nécessaire à la mitose ou qu'il serve, par son ribose, à la formation du désoxyribose, est un intermédiaire normal dans la synthèse du DNA à partir des « petits précurseurs » corporels.

CHAPITRE II

Les oligo-éléments, le fer, le cuivre, le manganèse

Le fer, le cuivre et le manganèse font partie, à côté du cobalt, du nickel, du zinc, etc., de la même série d'éléments de transition de la classification périodique. Ils ont deux électrons externes et une couche sous-jacente contenant de 8 à 18 électrons. Ils ont une aptitude remarquable à former des complexes très stables. Ce sont des catalyseurs énergiques [17].

Les oligo-éléments, seuls ou associés, donnent

« des effets thérapeutiques pluri-symptomatiques, régulateurs, psycho-physiologiques » [17].

Ils ne sont pas toxiques. Ils ont une action spécifique. Souvent une association de plusieurs d'entre eux : manganèse et cuivre, par exemple, a une action supérieure à l'élément seul [18].

Les oligo-éléments sont donc des biocatalyseurs nécessaires aux processus vitaux, tels que les phénomènes d'oxydo-réduction ou les actions diastasiques.

I. — LE FER

a) TENEUR DE L'ORGANISME NORMAL EN FER, ET MÉTABOLISME DU FER

Selon les auteurs [7, 9, 11, 14], le corps humain normal adulte renferme en tout 3,5 à 6 g de fer, réparti dans les proportions suivantes en :

- fer constituant l'hémoglobine (50 à 70 %). (Ceci représente en quelque sorte le « fer utile »);
- fer des réserves (15 à 20 %) dans le foie, la rate, la moelle osseuse, en particulier ;

- fer sérique (0,1 % — 120 γ /100 cm^3) lié à une protéine, la sidérophylle ;
- fer musculaire (3 à 5 %) dans la myoglobine ;
- fer parenchymatique (0,1 %) ;
- fer des ferments intracellulaires (300 mg environ).

« C'est à partir du fer de réserve, en dépôt dans les organes (foie) que se fait la libération du fer sérique ; au niveau de la moelle osseuse, ce fer est fixé dans les globules rouges et sa présence dans l'hémoglobine assure la valeur fonctionnelle d'oxygénation du sang. Lorsque cette hémoglobine est détruite, un peu de fer est éliminé avec les pigments, mais cette quantité extrêmement faible est habituellement compensée par l'alimentation. Dans le système réticulo-endothélial, dans la rate, le foie, le fer ainsi libéré se met à nouveau en réserve. Ce cycle, grossièrement résumé, est donc un circuit fermé. Chez l'adulte normal, les besoins en fer sont presque nuls. » [7]

Ces besoins quotidiens normaux sont de 10 à 15 mg par jour selon CASAUBON [9] ; de 0,5 à 1,5 mg selon FELDMAN et RUMMEL [11]. La résorption est réglée par les besoins de l'organisme et se fait par la muqueuse intestinale [9, 14] selon un mécanisme connu et assez compliqué, faisant intervenir le passage de la forme bivalente à la trivalente et *vice versa*, et fixation du fer sur l'apoferritine.

b) BESOINS SPÉCIAUX DE L'ORGANISME EN FER

Si les besoins normaux de l'organisme en fer sont très faibles,

« il en va tout différemment en cas d'ouverture, de fuite sur ce circuit »

fermé que représente le cycle du fer [7]. On peut citer, par conséquent, des cas où les besoins en fer sont fortement accrus :

— *Hémorragies* [9, 11, 14] :

Les hémorragies graves sont peut-être moins nocives que les petites hémorragies répétées [9]. Les femmes, par leurs règles, ont ces hémorragies et nécessitent plus de fer que les hommes [14, 18, 21].

— *Grossesse* [7, 9, 14, 23] :

Pendant la grossesse, 1/3 du fer de la mère est cédé au fœtus [7].

— *Allaitement* [7, 9, 14] :

Pendant l'allaitement, la nourrice perd, en moyenne, 2,5 à 3 mg de fer par jour [7].

— *Enfants prématurés* [2, 9, 23] :

Selon MC CANCE et WIDOWSON [2], l'apport de fer est nécessaire aux prématurés car les dépôts de fer du fœtus se font surtout au cours des derniers mois de la grossesse.

— *Nourrissons normaux* [9, 14, 23] :

Jumeaux en particulier [9] ; le lait contenant peu de fer [14].

— *Enfants et adolescents* [11, 18] :

Les besoins, augmentés à cette période, peuvent créer de véritables carences alimentaires [11].

— *Vieillards* [9].

— *Troubles de résorption du fer* [9, 11, 23] :

Tels que : troubles gastro-intestinaux [9], affections hépatiques [23], syndromes infectieux [23].

Les carences sub-cliniques sont caractérisées par l'irascibilité, la perte d'activité normale, les insomnies et la pâleur [11]. Elles sont sûrement beaucoup plus fréquentes qu'on ne le pensait autrefois [18], car la « marge de sécurité » permettant l'équilibre positif du fer est plus étroite qu'on ne l'estime généralement. Peu de fer alimentaire est résorbé (0,6 à 1,5 mg environ sur les 12 à 15 mg quotidiennement ingérés) et la perte normale du corps serait de 0,5 à 1 mg par jour.

c) SYNTHÈSE DE L'HÉMOGLOBINE — ANÉMIES

Le fer est le médicament spécifique des hyposidéroses ou anémies ferriprives [9].

Le rôle du fer dans la synthèse de l'hémoglobine est bien connu [15].

Le fer est le constituant normal de l'hémoglobine [21].

75 % du fer ingéré sont utilisés pour la synthèse de l'hémoglobine [23].

N'insistons pas sur ce point qui est bien trop connu.

d) FONCTIONS DIASTASIQUES DU FER

Selon VANOTTI [2] :

« Élément indispensable de la régulation de la respiration cellulaire par les hèmes tissulaires, le fer est intimement lié à la fonction d'autres enzymes, les déshydrases, dont les co-enzymes sont certaines vitamines du groupe B. »

Le fer, en tant qu'ion métallique, sert de catalyseur complexé dans un système diastasique. Il se trouve dans les « hémoprotéines ». Les

sels de fer catalysent la décomposition de l'eau oxygénée (en absence et présence de récepteurs d'oxygène), l'oxydation des thiols, de l'acide ascorbique, du phénol, etc. Ils agissent dans le système cytochrome-oxydase, activent les catalases, les peroxydases, les oxydases [15].

e) LE FER COMME ANTI-INFECTIEUX

Selon NAEGELI [2], le fer est un anti-infectieux.

f) FORME ACTIVE DU FER EN THÉRAPEUTIQUE

C'est le fer ferreux [9, 11, 14, 21, 23] et le fer ionisé [7] qui passent le mieux la barrière digestive :

« Seul l'ion de fer bivalent passe la barrière duodénale. » [14]

Le traitement par le fer est simple et très utile [7]. Pour que le fer soit bien résorbé, la présence d'un milieu acide et en particulier d'acides aminés est très utile [9, 14], ou bien la présence du fer sous forme de complexe avec ces acides aminés [11]; un milieu réducteur favorise la résorption du fer [14, 23]. Certains sels organiques de fer sont moins toxiques et donc mieux tolérés *per os* que les sels minéraux [21].

II. — LE CUIVRE

a) TENEUR DE L'ORGANISME NORMAL EN CUIVRE RÉSERVES — BESOINS

Dans le corps humain, on trouve, en tout, 150 à 200 mg de cuivre [19]. Le cuivre se trouve surtout dans le foie, puis le cerveau, les poumons, les reins et, beaucoup moins, le cœur, la rate, et enfin les os et les muscles [12], le système nerveux et le squelette [19].

Chez les enfants, les besoins en cuivre sont d'environ 80 γ par kg et par jour, et chez l'adulte, de 2 mg par jour.

Les carences en sont rares car l'alimentation fournit en général assez de cuivre [8]. Cependant, ces carences existent. Alors que la teneur du sang en cuivre est normalement de 113 ± 22 microgrammes par 100 cm^3 , HASEGAWA et ITO [13] ont observé des anémies en ayant moins de 80 microgrammes par 100 cm^3 .

b) ANÉMIE PAR CARENCE EN CUIVRE

La carence en cuivre provoque des anémies chez le chien [5] et les animaux en général [8, 16, 20]. L'anémie se produit à cause de la maturation anormale des érythrocytes [6, 20]. Le Cu est présent normalement dans le tissu hématopoïétique et, par carence en Cu, les érythrocytes vivent moins longtemps qu'à la normale et la capacité érythropoïétique de la moelle osseuse est gravement limitée [8]. Le cuivre est essentiel à l'hématopoïèse des mammifères et la carence en cuivre peut être associée à celle en fer [13].

c) CUIVRE DANS LE MÉTABOLISME DU FER

Il semble bien que l'anémie par carence en cuivre soit liée à une mauvaise utilisation du fer.

« Il est maintenant bien connu que le cuivre est nécessaire avec le fer pour la formation de l'hémoglobine... Cependant, le mécanisme des inter-relations entre les métabolismes du fer et du cuivre reste inconnu. »

Le cuivre aide à la résorption du fer [3]. On sait mal comment le cuivre fonctionne dans l'érythropoïèse, mais on pense que la résorption intestinale est lésée si le cuivre est carencé [8].

« Le cuivre agit comme supplément du fer dans la synthèse de l'hémoglobine chez les poulets et chez les rats. » [10]

« Le cuivre accélère la résorption du fer et est lié à la formation de l'hémoglobine ou à sa mobilisation des organes de dépôt. »

L'élévation du Cu sanguin chez les carencés coïncide à l'accélération de la formation des érythrocytes et de l'hémoglobine [13]. DE PALACIOS MATEOS [19], ROLLIER [20], TITUS et HUGHES [26] insistent aussi sur l'action utile du cuivre dans la résorption et le métabolisme du fer, et ROTHLIN dit même que

« tout permet de dire que, non seulement le fer n'a pas d'action stimulante sur l'érythropoïèse, mais que, pour être incorporé à l'hémoglobine, il lui faut même l'effet stimulant d'autres substances. Le cuivre, lui, possède nettement cette action ».

d) LE CUIVRE COMME FACTEUR DE CROISSANCE ET FACTEUR NUTRITIF

Dès 1929, WADDELL et ses coll. [27] pouvaient déclarer :

« Le cuivre peut être considéré comme un élément nécessaire à la nutrition de l'organisme animal. »

et FLINN et INOUEY disaient que le cuivre devait

« exercer certainement une influence importante sur le métabolisme du corps tout entier » [12].

Cette opinion a été confirmée récemment [16] et on a même trouvé que SO_4Cu était un facteur de croissance chez le porc [4].

e) LE CUIVRE DANS LA FORMATION DE L'OS

L'équipe de BAXTER [5, 6] a étudié la carence en cuivre chez de jeunes chiens. Ces chercheurs ont constaté que les animaux

« développaient un désordre osseux caractérisé par des diaphyses anormalement fines, des trabécules déficients et de larges épiphyses. Chez de nombreux animaux, il se produisit des fractures et des déformations osseuses ».

L'administration de Cu corrige ce trouble que l'on n'observera jamais chez les témoins. Il ne s'agit pas de rachitisme car les taux de Ca, P minéral et vitamine D sont normaux [5]. La lésion se caractérise histologiquement par ostéoporose diffuse, sans trouble primaire du mécanisme de calcification. Il semble y avoir destruction accrue avec activité ostéoblastique décrue. Les cartilages ne semblent pas atteints [6]. Le rôle du Cu dans l'ossification a été confirmé par DE PALACIOS MATEOS [19].

f) LE CUIVRE DANS LA PIGMENTATION ET LA KÉRATINISATION

Déjà BAXTER [5] avait remarqué le ton gris des poils chez ses jeunes chiens carencés en cuivre.

Selon MARSTON [16], le cuivre est impliqué dans la production des pigments mélaniques et le processus normal de pigmentation, ainsi que dans la kératinisation. Dans ce dernier cas :

« le défaut métabolique responsable de la modification dans la nature physique des cheveux qui survient invariablement dans la carence en cuivre, est une efficacité très abaissée des mécanismes chimiques des follicules transformant les groupes thiols libres des molécules pré-kératiniques en groupes disulfures fournissant les liaisons latérales dans la kératine proprement dite ».

Le cuivre est là facteur d'oxydation,

g) CUIVRE, FOIE ET AUTRES GLANDES ENDOCRINES

Selon MÉNÉTRIÉ [17], le cuivre a de bons effets dans les états pré-dégénératifs du foie et des rapports indéniables avec la parathyroïde.

Selon ROLLIER [20] :

« L'administration de cuivre régularise l'activité de la glande (thyroïde) et, la mettant au repos, réagirait secondairement sur le thymus. Il catalyse, en outre, l'hormone cortico-surrénale dont l'action est, à la fois, anti-infectieuse et hypoglycémiante » ;

il prolonge l'action de l'insuline.

h) LE CUIVRE ANTI-INFECTIEUX

Le cuivre semble jouer un rôle dans la formation des anticorps et leur anabolisme [20].

Selon MÉNÉTRIER [17] :

« Le cuivre seul, en quantités proches du milligramme, est un anti-infectieux non spécifique mais puissamment actif dans la phase initiale d'infestation. »

i) LE CUIVRE ET LE SYSTÈME NERVEUX

Il se peut que le cuivre joue un rôle dans les phénomènes de myélinisation des fibres nerveuses [19].

Le cuivre agit comme sympathicomimétique et régulateur du système neuro-végétatif [20].

j) LE CUIVRE, FACTEUR DIASTASIQUE

On a déjà vu plus haut que, dans la kératinisation, le cuivre était un facteur oxydant [16]; ce rôle de catalyseur d'oxydation est essentiel. De nombreuses diastases contiennent du cuivre et, en particulier, des oxydases : polyphénoloxydase [16], laccase [15, 16], oxydase de l'acide ascorbique [15, 16, 19], hépatocupréine [15, 16], hémocupréines [15, 16], butyrylcoenzyme A déhydrogénase [19], uricase [19], etc.

Le cuivre augmente la capacité de transport de l'oxygène par le sang [12].

« Le cuivre, intimement lié à l'action des vitamines A, B et C, participe à leur catabolisme, c'est-à-dire, en fait, à leur oxydation en vue de leur utilisation dans l'économie. »

k) TRAITEMENTS AVEC LE CUIVRE

Dès 1938 [22], on a observé que, dans l'anémie aiguë des femmes, on avait une correction beaucoup plus rapide du tableau sanguin

en ajoutant du cuivre (0,1 mg/kg environ) aux transfusions sanguines, sans aucun effet nocif. L'effet est meilleur même par du sérum physiologique avec supplément de cuivre que par du sang entier employé seul.

Dans des cas d'anémie, HASEGAWA et ITO [13] ont observé des carences en cuivre et ce fait ne doit pas être négligé. Dans ces cas de carences, les auteurs ont eu de bons résultats avec 10 mg/jour de cuivre.

Les mêmes faits ont été observés par STURGEON et BRUBAKER [24].

III. — LE MANGANÈSE

a) LE MANGANÈSE EN HÉMATOLOGIE

WEISSBECKER [1] a souligné l'importance du manganèse en hématologie. Ce métal est présent dans le tissu hématopoïétique [8].

« Comme le cuivre, le manganèse alimentaire ou stocké dans l'organisme est efficace dans l'utilisation du fer pour la formation de l'hémoglobine. »

b) LE MANGANÈSE ET LES GLANDES ENDOCRINES

Il semble y avoir des rapports indéniables entre le manganèse et la fonction thyroïdienne, ainsi que la fonction de tolérance hépatique [17]. Il régularise la production des gonadotrophines par l'hypophyse [20].

c) LE MANGANÈSE DANS LES INFECTIONS

« Le manganèse serait un facteur essentiel de la détermination de la structure spatiale spécifique de l'anticorps. »

Un autre de ses rôles

« est d'activer la phagocytose » [20].

d) LE MANGANÈSE, FACTEUR DIASTASIQUE ET VITAMINIQUE

« Le manganèse est le catalyseur enzymatique par excellence. » [20]

Il synergise les vitamines B, C, E, permet la synthèse de l'acide ascorbique, permet de prolonger la survie des pigeons béri-bériques et peut se substituer à la vitamine E comme facteur de croissance [20].

Le manganèse est l'activateur, par complexation dans les molécules de protéines, de nombreuses enzymes protéolytiques : leucine, aminopeptidase, leucylpeptidase, glycyl-l-leucine peptidase, carnosinase, prolidase et surtout arginase ; il active aussi les carboxylases des acides cétoniques ; il active rarement les phosphatases mais agit dans les transphosphorylases (phosphoglucomutase, phosphofructokinase, hexokinase, myokinases arginine-ATP, transphosphorylase), ainsi que dans l'énolase.

IV. — LE FER ET LE CUIVRE

Dans le chapitre du cuivre, on trouve tous les détails sur « l'activation » du fer par le cuivre. LESNÉ et BRIKAS [2] résument ainsi les bienfaits de l'association :

« Le fer et le cuivre jouent dans l'organisme des rôles fondamentaux et synergiques. »

V. — LE CUIVRE ET LE MANGANÈSE

Il y a des rapports indéniables entre l'association Cu-Mn et la rate et le thymus [17].

Le cuivre et le manganèse associés (et associés au cobalt)

« semblent agir surtout comme catalyseurs des autres agents thérapeutiques ».

VI. — LE FER, LE CUIVRE ET LE MANGANÈSE

Selon BOUDRY [2], le cuivre et le manganèse peuvent être associés au fer en thérapeutique pédiatrique. Il n'y a malheureusement pas de détails.

Enfin, TITUS et coll. [25] appellent le complexe fer-cuivre-manganèse

« le facteur de construction de l'hémoglobine ».

CONCLUSIONS

Les oligo-éléments, essentiels comme facteurs anti-anémiques, anti-infectieux, catalyseurs et diastasiques, ont de nombreuses actions annexes sur la croissance, l'ossification, les systèmes glandulaires, nerveux, etc. Leur emploi simultané renforce et synergise leurs effets.

CHAPITRE III

La vitamine B₁₂

Soupçonnée depuis de longues années, isolée en 1948, la vitamine B₁₂ est considérée actuellement comme un des produits essentiels à la nutrition humaine.

D'après NINET [31] :

« Le rôle biologique de la vitamine B₁₂ est apparemment double : c'est à la fois un régulateur de la fonction hématopoïétique et un facteur général de croissance. L'ignorance actuelle de son mode d'action nous force à dissocier ces deux rôles et à les présenter en fonction des troubles différents que produit la carence en vitamine, alors qu'ils sont peut-être redevables d'un mécanisme unique, à l'échelle cellulaire. »

Chimiquement, la vitamine B₁₂ est un complexe du cobalt, contenant du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène, de l'azote et du phosphore. Sa toxicité est extrêmement faible ; elle est de l'ordre du gramme par kg de poids [12] ; c'est-à-dire qu'un homme moyen pourrait en absorber environ 60 g sans effets nocifs (les doses thérapeutiques se comptent par gammas, c'est-à-dire millionième de gramme !)

A. — BESOINS ET RÉSORPTION DE LA VITAMINE B₁₂

a) BESOINS HUMAINS EN VITAMINE B₁₂

Bien que n'étant pas d'accord sur le chiffre exact des besoins, tous les auteurs les jugent très faibles chez l'homme.

Les besoins normaux en vitamine B_{12} de l'organisme humain sont de quelques gammas par jour [31].

D'après CHEYMOL [13] :

« On admet actuellement que la B_{12} ... est nécessaire en faible quantité, 1 γ par jour chez l'homme, pour assurer la multiplication cellulaire. »

Selon CHOW [14], la dose normale nécessaire de vitamine B_{12} chez les sujets sains est de 2 à 5 γ par jour.

Selon « Council on Foods and Nutrition » [16], les besoins humains normaux ne sont pas connus mais peuvent être évalués à 1 γ ou moins.

Enfin, selon CONLEY et coll. [15] :

« Apparemment, le corps n'a besoin que d'une faible quantité de B_{12} et peut normalement résorber cette quantité de façon adéquate, par les voies intestinales. La quantité de B_{12} qui peut être résorbée par les intestins d'un individu normal semble limitée. Il se peut qu'un mécanisme quelconque règle la quantité résorbée d'après les besoins de l'organisme. »

Cependant, ces besoins normaux faibles en vitamine B_{12} peuvent être augmentés dans certaines circonstances : enfants en croissance [30], femmes enceintes [36], vieillards [21], certaines infections [36], etc.

b) RÉSERVES DU CORPS EN B_{12} CONCENTRATION DE VITAMINE B_{12}

Chez l'homme normal, le taux moyen de vitamine B_{12} est de 800 $m\gamma/g$ dans le foie, de 110-270 $m\gamma$ par vingt-quatre heures dans les urines ; dans le sérum, il est de 320 $m\gamma$ ‰ [13]. Dans le sérum, le taux minimum normal est de 100 $\mu\gamma$ par cm^3 [21]. A cet égard, ce dernier texte [21] fait remarquer que le taux de γ diminue dans le sérum des vieillards et que, par conséquent, les vieillards auraient plus tendance que les sujets d'âge mûr aux carences en vitamine B_{12} .

c) TENEUR DES ALIMENTS EN VITAMINE B_{12}

Les faibles besoins humains en vitamine B_{12} expliquent la rareté des carences importantes en cette vitamine. A cet effet, les aliments en renferment de faibles quantités et la nourriture normale ne pourrait pas fournir un apport quotidien très grand de cette vitamine.

Exemple, les teneurs en vitamine B_{12} de quelques aliments et substances diverses, d'après CHEVREL [12] :

— Muscle de porc	20 γ /kg
— Muscle de bœuf	10 «
— Viandes fraîches diverses	10 à 30 «
— Foie et rein de bœuf	150 à 200 «
— Jaune d'œuf	14 «
— Fromage	14 «
— Caséine sèche	10 «
— Extrait sec de rumen	500 «
— Lait de vache	5 à 3 «
— Lait de chèvre	traces
— Déchets d'étable	7.300 «
— Boues d'égout séchées	3.600 à 6.600 «
— Farine de sang	traces
— Déchets de viande	35 à 200 «
	(60 environ)
— Solubles de poisson (matière sèche suivant le mode de préparation)	720 à 1.290 «
— Hareng frais (matière sèche)	1.000 à 1.300 «
— Farine de poisson (échantillon)	40 «

d) RÉSORPTION DE LA VITAMINE B_{12} — FACTEUR INTRINSÈQUE

La résorption intestinale de la vitamine B_{12} se fait grâce à la présence du « facteur intrinsèque » dont la nature chimique exacte n'est pas encore connue. Ce serait une mucoprotéine selon certains et, d'après les vues les plus récentes, plutôt un polypeptide. Il serait sécrété par le jéjunum.

L'absorption *per os* de la vitamine B_{12}

« à doses faibles exige la présence de facteur intrinsèque sécrété par l'homme normal ou ingéré par le biermérien » [13].

L'anémie pernicieuse (ou de Biermer) est, en effet, attribuée à l'absence de facteur intrinsèque qui empêche la résorption normale de vitamine B_{12} .

De nombreuses expériences ont été faites à ce sujet, notamment avec utilisation de vitamine B_{12} marquée par du cobalt radioactif (Co_{60} ou Co_{56}). On a noté, selon les cas, l'excrétion urinaire ou fécale de la vitamine, ou sa fixation dans le foie, ou son apparition dans le sang. Tous les auteurs sont du même avis [5, 8, 19, 23, 27, 29, 32] : la résorption de vitamine B_{12} est nettement plus forte chez les sujets sains que chez les biermériens.

Par exemple, selon BAKER et MOLLIN [5] :

« Les sujets atteints d'anémie pernicieuse ne résorbent pas de quantités significatives de petites doses de vitamine B₁₂, à moins qu'on y ajoute une source quelconque de facteur intrinsèque. D'autre part ... les sujets normaux peuvent résorber une proportion considérable de la dose. »

Selon les auteurs, cette proportion considérable est de l'ordre de 50 à 80 % environ pour les doses physiologiques, alors qu'elle est la moitié (ou même le dixième parfois) de cela chez les personnes atteintes d'anémie pernicieuse.

Le produit radioactif apparaît, dans le plasma surtout, dès quatre heures après absorption de la dose. Le maximum apparaît huit à douze heures après la dose. La radioactivité du plasma dure six à douze jours [8].

La résorption de doses très fortes de vitamine B₁₂ (1.000 γ *per os*, par exemple) semble différente de celle des doses de quelques gammas et ne pas impliquer l'action du facteur intrinsèque [11, 15, 17 et 19]. Ces derniers auteurs [17] admettent

« qu'une partie d'une dose *per os* de vitamine B₁₂ peut être résorbée dans l'intermédiaire du facteur intrinsèque ».

Quoi qu'il en soit, le facteur intrinsèque est, semble-t-il, l'instrument essentiel de la résorption de la vitamine B₁₂. Cependant, l'apport externe de ce facteur est absolument inutile chez les sujets normaux, sans troubles des fonctions gastro-intestinales. La résorption de la vitamine dans les voies intestinales des individus cliniquement sains est

« faible mais apparemment adéquate » [14].

Les auteurs s'accordent à nier l'intérêt de l'apport de facteur intrinsèque chez les sujets non atteints d'anémie pernicieuse. C'est ainsi que le « Council on Foods and Nutrition » publie [16] :

« Il n'y a pas d'évidence nette que l'administration de facteur intrinsèque augmente la quantité de B₁₂ résorbée par les personnes normales. »

Selon GLASS [22] :

« L'absence de facteur intrinsèque gastrique dans l'estomac des malades atteints d'anémie pernicieuse empêche l'utilisation intestinale normale de doses faibles ou modérées de vitamine B₁₂ ingérées... Il faut que l'absorption intestinale soit anormale pour que l'addition de facteur intrinsèque supplémentaire aide à la résorption de la vitamine B₁₂. »

Enfin, WILLIAMS et coll. [35] ont même trouvé que les préparations commerciales de facteur intrinsèque, efficaces chez les biermé-

riens, n'avaient aucun effet sur la résorption de la vitamine B₁₂ chez les sujets sains et même que certaines l'inhibaient.

Pour terminer, on peut citer de nouveau l'article [16] qui ne préconise pas l'emploi de doses trop fortes de vitamine B₁₂ car,

« chez les personnes normales, il y a apparemment une efficacité de résorption qui diminue quand la dose *per os* augmente. Environ 90 % d'une dose de 0,5 γ sont résorbés, au lieu de 3 % d'une dose de 50 γ ».

Les besoins du corps étant limités et semblant régler la résorption, il suffit d'administrer des doses faibles de vitamine B₁₂ qui sont alors bien utilisées par l'organisme, sans perte élevée.

B. — ROLES MÉTABOLIQUES ET UTILISATIONS DE LA VITAMINE B₁₂

a) RÔLE DANS LA TRANSMÉTHYLATION.

La vitamine B₁₂ joue certainement un rôle important dans la formation ou dans le transport des méthyles corporels labiles dont on connaît l'intérêt dans le métabolisme humain (synthèses d'acides aminés et autres substances du corps, pouvoir lipotrope, etc.). Les avis sont assez partagés au sujet du mode d'action exact de la vitamine B₁₂ dans la transméthylation.

Selon ARNSTEIN [3, 4], MITHY et JOHNSON [28], SMITH [33] et [16], elle facilite la biosynthèse des groupes méthyles labiles probablement sans toucher à la transméthylation. ARNSTEIN [4] et [16] précisent même qu'elle joue un rôle dans le métabolisme des unités à 1 carbone en général (— CHO , $\text{— CH}_2\text{OH}$, — CH_3) et qu'elle est sûrement nécessaire à la synthèse des CH_3 de la méthionine et de la choline.

Selon MITHY et JOHNSON [28], la vitamine B₁₂ intervient dans la synthèse des CH_3 à partir de la glycine ou de la sérine, la thréonine ou l'histidine, mais pas des formiates.

Selon NINET [31], la vitamine B₁₂ est impliquée, non dans la synthèse des CH_3 , mais dans la transméthylation.

Enfin, selon CHEYMOL [13], elle est importante à la fois pour la synthèse et le transport de ces groupes méthyles labiles.

Quoi qu'il en soit, cette fonction est très importante pour la synthèse *in vivo* des acides nucléiques du noyau (DNA) qui comportent une base pyrimidique méthylée, la thymine [2, 3, 4, 13, 20, 31, 33]. Ce point sera étendu dans une autre note concernant l'intérêt thé-

rapeutique de l'association vitamine B_{12} - nucléotides et oligo-éléments trouvée dans l'association nucléotides de pentose et vitamine B_{12} .

b) RÔLE DANS LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE, LIPIDES, PROTÉINES, PURINES, etc.

Ce rôle dans le métabolisme général est résumé par ARNSTEIN [3] : la vitamine B_{12} influence le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses, des protéines et des acides nucléiques et réduit les groupes disulfures.

L'auteur — CHEVREL [12] — précise et ajoute :

« La vitamine B_{12} semble d'abord intervenir dans les réactions nucléiques, non seulement dans les hématies, mais, d'une façon plus générale, dans les noyaux des cellules de structure organique fort différente.

« La vitamine B_{12} intervient, d'autre part, dans le métabolisme des lipides et des protides. »

Elle accroît l'utilisation des acides aminés et catalyse les processus de transméthylation.

Ajoutons enfin que la vitamine B_{12} accroît la réserve du foie et des reins en vitamine A...

« En résumé, la vitamine B_{12} est stockée surtout dans le foie ; elle serait utilisée dans la moelle osseuse et dans les noyaux des cellules ; enfin, elle intervient dans le métabolisme de nombreuses substances. »

[2] et [16] font également état de ses effets dans le métabolisme des purines et pyrimidines, des acides nucléiques et du tissu nerveux.

DOUGLAS [20] précise que la vitamine B_{12}

« rend possible la totale utilisation des protéines par l'organisme, même de celles de petite valeur ».

L'effet anabolisant est énorme.

LUIG et CHOW [26], MITHEY et JOHNSON [28], NINET [31] et [36] insistent également sur ce rôle de la vitamine B_{12} dans le métabolisme général.

c) RÔLE DANS LES PROCESSUS DIASTASIQUES — RÔLE RÉDUCTEUR ET CATALYTIQUE

— *Diastases* :

On croit que la vitamine B_{12} intervient dans la formation des coenzymes par d'autres vitamines (du groupe B, en particulier), en tant

« qu'activateur intermédiaire » [20];

en particulier, elle aurait une importance dans la formation de la coenzyme A [26]. On pense aussi qu'elle joue un rôle important

« comme groupe prosthétique d'une ou de plusieurs enzymes ».

— *Réduction* :

Rappelons la réduction des groupes disulfures (et le rôle joué par ce fait dans la synthèse de la méthionine [3, 33]). La vitamine B₁₂ agit, en particulier, sur la concentration du sang et du foie en glutathion [26, 36]. Elle constitue un agent très réducteur et l'on pense que sa fonction principale est la réduction de molécules biochimiquement importantes [33].

— *Catalyse* :

Parmi les hypothèses sur le mécanisme anabolisant de la vitamine B₁₂, on peut citer comme très plausibles :

« Les actions catalytiques que l'on suppose être propres à la vitamine ... la participation à l'activité physiologique de l'acide folique et du P.A.B. » [20]

« Dans les processus chimiques complexes, parmi d'autres enzymes et catalyseurs, la vitamine B₁₂ joue aussi un rôle catalytique. » [24]

La plupart des fonctions de la vitamine B₁₂ sont catalytiques, comme le montrent les besoins très petits en vitamine B₁₂ [33].

d) LA VITAMINE B₁₂ DANS LES ANÉMIES (HÉMATOPOÏÈSE)

L'importance de la vitamine B₁₂ est bien connue dans l'anémie pernicieuse, mais ce point est en dehors de notre propos et sera négligé. Par contre, nous insisterons sur le rôle de la vitamine dans l'hématopoïèse en général.

Avec l'acide folique, la vitamine B₁₂ influe

« sur les systèmes de métabolisme nécessaires au développement des globules rouges du sang » [2].

« Elle est nécessaire à l'élaboration des hématies du sang, dans la moelle osseuse, mais non à la synthèse de l'hémoglobine ... La vitamine B₁₂ semble nécessaire à la régénération des globules sanguins. » [12]

La vitamine B₁₂ assure l'hématopoïèse normale [20, 24].

« Comme régulateur de la fonction hématopoïétique, la vitamine B₁₂ intervient dans la genèse de l'hématie et non dans la synthèse de l'hémoglobine. C'est un facteur indispensable de la maturation de toute la génération de cellules qui, dans la moelle

osseuse, part du pronormoblaste pour aboutir à l'hématie normale lâchée dans le torrent circulatoire. » [31]

Par contre, CHEYMOL [13] mentionne que la vitamine B_{12} est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine.

L'usage favorable dans les anémies d'autres types que celle de Biermer est signalé par [16] et [36] en particulier.

e) LA VITAMINE B_{12} ET LA CROISSANCE DES ENFANTS

On a déjà signalé que les besoins des enfants en vitamine B_{12} étaient supérieurs à ceux de l'adulte. De nombreuses études ont été faites sur l'utilisation de la vitamine B_{12} en pédiatrie, en particulier chez les prématurés et chez les enfants à croissance retardée. Les bons résultats obtenus sont signalés dès 1951 par BIDAULT [6], l'un des premiers à utiliser le produit comme facteur de croissance. Laissons-lui la parole :

« Par son action spécifique sur le métabolisme des protéines et des acides aminés, la vitamine B_{12} est un facteur nécessaire à l'édification des tissus.

« Ce n'est pas un aliment mais un élément catalytique capable de favoriser la fixation des protéines...

« La vitamine B_{12} est efficace dans toutes les modalités de retard de croissance. »

Elle ne dispense pas des thérapeutiques réclamées par les affections ayant étiologiquement freiné la croissance.

« Mais la vitamine B_{12} par voie orale rend spectaculaires les résultats que d'autres thérapeutiques ne permettraient d'observer qu'irrégulièrement et insuffisamment. »

A la dose de 25 γ par jour et *per os*,

« nous pouvons admettre que la vitamine B_{12} est un facteur de croissance digne d'intérêt en pédiatrie.

« La vitamine B_{12} fait rattraper les retards staturaux et pondéraux de la petite enfance.

« La vitamine B_{12} fait gagner des accroissements, staturaux surtout, nets au cours de la moyenne enfance (trente mois à six ans).

« La vitamine B_{12} combat efficacement les états de maigreur constitutionnelle de la grande enfance (six - douze ans). »

L'auteur conseille de donner la vitamine B_{12} après arrêt des troubles digestifs, infectieux, des intoxications, etc. Après la fin du trouble de dénutrition, la vitamine B_{12} crée un bilan actif et catalyse et accélère la croissance.

En 1956, BIDAULT [7] a publié un autre article, aussi enthousiaste que le premier. Il a fourni systématiquement la vitamine B_{12} *per os* à tous les nourrissons, enfants et adolescents hypotrophiques ou retardés de ses consultations (50 γ par jour). Les résultats sont excellents. Les retards de croissance et de poids sont rattrapés en quelques mois (six mois au plus).

« La vitamine B_{12} s'est montrée active et vraiment facteur de croissance chez l'enfant et s'est comportée comme un médicament starter qui potentialise les effets de l'hormonothérapie complémentaire. »

De nombreux articles français et étrangers confirment ces vues. [16, 30, 31, 33, 36] passent en revue des rapports sur la vitamine B_{12} dans la croissance et concluent au bon effet de doses en général faibles (5 à 30 γ par jour) de la vitamine sur l'appétit et la croissance, le poids, la vigueur des enfants. [10] a une conclusion moins favorable mais qui paraît assez tendancieuse car tous les auteurs qu'il cite ont signalé de bons résultats par l'usage de vitamine B_{12} .

Des cas précis sont cités par les articles :

- [1] 351 enfants italiens et 381 enfants d'Amérique centrale à croissance retardée. De bons effets ont été réalisés par 20 γ de vitamine B_{12} par jour.
- [9] Enfants prématurés et autres (25-50 γ par jour). On a de bons effets généraux sur la croissance, le poids, l'appétit, l'activité, sans « énervement ». De façon générale, la vitamine B_{12} a un effet nul ou médiocre chez les enfants normaux et un effet heureux chez les enfants sous-alimentés ou malades.
- [14] A eu des gains de poids doubles chez les enfants retardés recevant la vitamine B_{12} , de ceux des témoins (10 à 25 γ par jour).
- [25] A eu des effets comparables avec 30 γ par jour.
- [34] Avec 10 γ par jour.
- [20] Avec la vitamine B_{12} associée à de la levure de bière, de l'extrait de pylore, etc.

f) AUTRES INDICATIONS DE LA VITAMINE B_{12}

D'autres auteurs signalent d'autres utilisations heureuses possibles de la vitamine B_{12} :

— Maladie cœliaque, diarrhées chroniques, maladies nutritionnelles [9, 13, 16] et diabète [36].

- Cirrhoses et maladies hépatiques en général [9, 13, 36].
- Troubles nerveux divers [9, 16, 30], en particulier ceux dus à une dégénérescence de la myéline [13, 36].

La vitamine B₁₂ a une action tonico-cardiaque et diurétique [18].

La vitamine B₁₂ serait un facteur de fertilité [12].

C'est un complément utile à l'alimentation des vieillards [21].

CONCLUSIONS.

La vitamine B₁₂, par ses fonctions multiples et en particulier anti-anémique et anabolisante, est un facteur reconstituant actif de l'organisme humain.

CHAPITRE IV

Intérêt de l'association nucléotides, oligo-éléments et vitamine B₁₂

Pris isolément, chacun des constituants de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ a un intérêt important. Mais, de plus, leur association réalise une véritable synergie thérapeutique, les effets des diverses substances utilisées se complétant et se renforçant mutuellement.

Dans la note relative aux oligo-éléments, on a déjà fait remarquer l'intérêt de l'association du cuivre et du manganèse avec le fer, l'utilisation de celui-ci étant rendue meilleure par la présence des deux autres métaux.

I. — SYNERGIE ENTRE LA VITAMINE B₁₂ ET LES OLIGO-ÉLÉMENTS

A. — Tout d'abord, relevons ce qui a déjà été dit à cet égard dans les notes relatives à la vitamine B₁₂ d'une part et aux oligo-éléments d'autre part :

- a) la vitamine B₁₂ est impliquée dans la formation des hématies ;
- b) les oligo-éléments, le fer en particulier, sont nécessaires à la synthèse de l'hémoglobine.

On a ainsi un traitement complet de l'anémie.

B. — LECOQ et ses collaborateurs [8] ont étudié chez le rat l'action conjointe de la vitamine B₁₂ et de divers oligo-éléments (cuivre et fer en particulier).

« Les oligo-éléments essayés (cobalt, cuivre, fer et nickel) n'exercent qu'une action stimulante transitoire sur l'hématopoïèse ; mais ils semblent réaliser avec la cobalamine une véritable synergie. »

La cyano-cobalamine augmente les effets des oligo-éléments et ceux-ci augmentent l'effet de la cobalamine.

« Ces résultats assez cohérents se montrent en faveur d'une synergie générale des oligo-éléments essayés et de la cobalamine ou vitamine B₁₂. »

C. — LEDERER [9], pour sa part, juge que :

« La présence de traces de cuivre ou de manganèse favorise l'utilisation du fer par l'organisme ; la vitamine B₁₂ favorise sûrement l'utilisation du fer. »

II. — SYNERGIE ENTRE LES OLIGO-ÉLÉMENTS ET LES NUCLÉOTIDES

RUSKIN et KATZ [13] ont traité une série de malades débiles ou asthéniques par l'adénylate ferreux. Ils ont eu une nette augmentation de l'hémoglobine et des érythrocytes et, encore plus, de la sensation de bien-être des malades. Le fer administré est faible (6 mg).

La réponse hémoglobinique est

« nettement hors de proportion avec cette quantité de fer et doit représenter l'action de soutien de l'acide adénylique, soit directement, par stimulation de la moelle osseuse, soit par amélioration de l'utilisation du fer dans la nourriture. A cet égard, on peut considérer que l'acide adénylique est une des substances efficaces à stimuler la régénération sanguine trouvées dans les divers extraits tissulaires... La stimulation de la fonction de la moelle osseuse par action continue de fer et de nucléotides a été démontrée dans nos cas par élévation du tableau sanguin général dans toutes les observations. La sensation de bien-être éprouvée par le malade pouvait se comparer à la sensation produite par la leucocytose physiologique suivant une ingestion de nourriture, la stimulation d'une douche froide ou un massage. L'élévation de la numération leucocytaire, de 3.000 à 5.000 ou 6.000, réduit également le danger de progrès vers les formes plus malignes de neutropénie ».

III. — SYNERGIE ENTRE LA VITAMINE B₁₂ ET LES NUCLÉOTIDES

a) EFFETS GÉNÉRAUX DE LA VITAMINE B₁₂ DANS LA SYNTHÈSE ET LE MÉTABOLISME DES ACIDES NUCLÉIQUES

De nombreux articles signalent, sans insister, que la vitamine B₁₂ est indispensable à la synthèse ou au métabolisme des acides nucléiques ou, du moins, qu'elle y est impliquée [5, 12, 14, 7 bis].

MITRY et JOHNSON [11] précisent que la vitamine B₁₂ joue un rôle dans la synthèse des purines à partir des formiates, de la sérine et de la méthionine, mais pas du formaldéhyde.

CHEYMOL [4] indique que la vitamine B₁₂ est
« indispensable à la formation des désoxyribosides ».

En carence de vitamine B₁₂, les cellules ne se multiplient pas. La vitamine B₁₂, indispensable, peut être suppléée par les désoxyribosides de thymine, cytosine, adénine et guanine, tandis que les bases puriques et pyrimidiques seules ou les ribosides sont inactifs. La vitamine B₁₂ et les ribonucléotides jouent donc des rôles complémentaires.

[1] déclare que la vitamine B₁₂ a

« un rôle métabolique dans la synthèse des acides nucléiques ou, plus spécifiquement, dans le métabolisme des purines et des pyrimidines ».

Chez les sujets normaux, dans la moelle osseuse, le rapport RNA/DNA est 0,316 ; chez les biérmériens, il est toujours plus élevé : en moyenne 0,835. Le traitement des anémies par la vitamine B₁₂ corrige l'anémie et, en même temps, le rapport RNA/DNA qui tend à revenir à la normale. L'apport de ribonucléotides et de vitamine B₁₂ simultané permettra donc de corriger en même temps les valeurs du DNA.

WHITE et coll. [15] ont fait des observations similaires à [1].

Enfin, WONG et SCHWEIGERT [16] ont fait, chez les rats, une étude poussée sur le rôle de la vitamine B₁₂ dans le métabolisme de l'acide nucléique. Dans les foies de rats carencés en vitamine B₁₂, on a une déficience en DNA et en RNA, la croissance des animaux est moins rapide et le foie, après hépatectomie partielle, a moins tendance à se régénérer.

« On n'a pas encore assigné à la vitamine B₁₂ une fonction métabolique précise. On a rapporté qu'elle jouait un rôle dans la formation du facteur citrovirum. » [16]

(étude [6] sur les foies de poulets normaux ou carencés en vitamine B_{12} ; celle-ci aide à la formation du facteur citrovirum à partir de l'acide folique; l'addition *in vitro* de vitamine B_{12} aux homogénats des foies des volailles carencées ne corrige pas ce défaut). Le facteur citrovirum est lui-même impliqué dans la synthèse de l'acide nucléique [7 bis].

« On peut concevoir que la vitamine B_{12} agisse selon une autre voie importante conduisant à la synthèse des acides nucléiques. On sait que le ribose et le désoxyribose peuvent être formés par des systèmes enzymatiques hépatiques par condensation de composés en C_2 et en C_3 . Si une concentration inférieure de ces composés destinés à former les sucres en C_5 était présente chez les animaux pendant la carence en vitamine B_{12} (ce qui peut se déduire de la capacité défectueuse à utiliser les hydrates de carbone présentée par les animaux carencés [10]), ceci expliquerait en partie la baisse de teneur en acides nucléiques du foie associée à la carence. » [16]

Chez *Lactobacillus leichmannii*, la vitamine B_{12} joue un rôle dans la synthèse des purines [16].

b) FORMATION DU RIBOSE ET DU DÉSOXYRIBOSE GRACE A LA VITAMINE B_{12}

Ce point est déjà effleuré ci-dessus. WONG et SCHWEIGERT [16] disent de la synthèse du désoxyribose chez *L. leichmannii* que la vitamine B_{12} y joue un rôle, et SMITH [14] pense que la vitamine B_{12} pourrait catalyser la transformation de glucose en ribose.

c) TRANSFORMATION D'URACILE EN THYMINE DÉSOXYRIBOSIDE

C'est là, semble-t-il que la vitamine B_{12} joue le rôle le plus important en ce qui concerne l'association vitamine B_{12} - ribonucléotides. Comme on a vu dans la note concernant les acides nucléiques et nucléotides, le RNA et le DNA diffèrent par le sucre qui les compose et par la présence, dans le DNA, de thymine qui est un méthyl uracile, alors que le RNA contient l'uracile lui-même. Le fait que la vitamine B_{12} joue un rôle dans la transformation de l'uracile en thymine permet d'affirmer que l'administration simultanée de vitamine B_{12} et de ribonucléotides correspond à l'administration de RNA et de DNA ensemble.

Les rapports anormaux RNA/DNA observés par [1] chez les malades atteints d'anémie pernicieuse (cf. a ci-dessus) se retrouvent dans les bases. Le rapport uracile/thymine est 0,316 chez les anémiés au lieu de 0,133 chez les sujets normaux dans la moelle osseuse,

et la thymine est réduite dans les bases puriniques et pyrimidiniques totales. Si on traite ces malades par la vitamine B₁₂,

« le rapport RNA/DNA et le rapport uracile/thymine diminuent et le pourcentage de thymine dans les bases totales augmente ».

Ils tendent vers la normale et la vitamine B₁₂ semble provoquer des réactions chimiques qui

« favorisent la formation de thymine et de ses désoxyribotides et la déplétion d'uracile et de ses nucléotides » [1]

Plusieurs explications sont données à cet égard. La plus courante est que la vitamine B₁₂, facteur de méthylation, agit par son rôle dans le métabolisme des CH₃ labiles qui permettent la transformation de l'uracile en thymine [2, 3, 7, 11, 12, 14].

Dans l'ensemble, les auteurs pensent que la vitamine B₁₂ catalyse la synthèse des méthyles labiles, sans jouer de rôle dans leur transfert [14, en particulier]. Ils ne sont pas tous du même avis cependant sur les modes de synthèse des CH₃. Ceux-ci, selon les avis, proviendraient de la glycine [11, 14], de la thréonine [11], de l'histidine [11], de la sérine [2, 11, 14], des formiates [14] (alors que [11] affirme que les CH₃ ne proviennent jamais des formiates). Ces méthyles se fixent pour former la méthionine, la choline, la créatine et la thymine.

La catalyse par la vitamine B₁₂ de la synthèse de la thymine

« offre une explication possible de son rôle connu dans la synthèse des acides nucléiniques... La méthylation de l'uracile est évidemment de première importance, quel qu'en soit le mécanisme précis » [14].

Une autre explication est donnée par SMITH [14] : à côté de la synthèse des méthyles labiles, la vitamine B₁₂ catalyserait la condensation du désoxyribose avec la thymine. Ceci est également l'avis de CHEYMOL [4] qui pense que la vitamine B₁₂ agit dans la transformation de la thymine en son désoxyriboside. Cet article, par contre, est beaucoup moins affirmatif en ce qui concerne la méthylation de l'uracile en thymine.

CONCLUSIONS

On voit donc que les oligo-éléments, la vitamine B₁₂ et les nucléotides forment une association « complète » pour le traitement des anémies et la reconstitution organique. Administrés simultanément, ils permettent la régénération du sang (hématies, leucocytes, hémoglobine), des éléments cellulaires essentiels (RNA et DNA) et influent favorablement sur le métabolisme de l'organisme tout entier.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

Si les recherches chimiques et biologiques nous ont paru particulièrement fructueuses, nous avons constaté la pauvreté de la littérature concernant l'emploi des nucléotides de pentose en clinique.

L'auteur qui a le plus étudié cette question est JACKSON qui, en 1931, a préconisé l'emploi des nucléotides de pentose dans le traitement de l'agranulocytose et des leucopénies, en particulier d'origine benzolique. Les résultats qu'il obtenait par injection d'une solution de nucléotides de pentose à 7 % étaient bons à condition que la moelle osseuse ne fût pas irrémédiablement lésée ; cependant, il nous a paru impossible d'inférer des résultats cliniques obtenus par l'injection par voie parentérale des nucléotides de pentose dans l'indication très particulière qu'est l'agranulocytose à ceux que nous avons observés dans le traitement de l'asthénie.

En effet, l'expérience que nous avons de l'administration de nucléotides de pentose par voie parentérale nous a montré que les bons effets de cette thérapeutique se voyaient surtout lorsque l'administration des nucléotides s'accompagnait d'un phénomène de choc : hyperthermie, frissons, etc. On sait depuis longtemps les effets polyvalents causés par l'introduction dans l'organisme d'une protéine non spécifique : vaccin de Dmelcos, vaccin TAB, lait, etc., et nous avons tendance à considérer que le traitement par les nucléotides injectées en intraveineuse ou en intramusculaire est plus une pyrétothérapie qu'une médication spécifique de l'agranulocytose.

Enfin, notons que nous associons systématiquement la vitamine B₁₂ et que par ailleurs les quantités administrées sont beaucoup plus importantes que celles données par voie parentérale.

Donc, du point de vue clinique, les travaux de JACKSON, aussi intéressants qu'ils soient, ne pouvaient constituer un précédent sur lequel nous pouvions nous appuyer, tant du point de vue des effets sur l'organisme que de la tolérance et de la posologie du produit.

Les travaux de RUSKIN et KATZ ont porté sur l'acide adénylique qu'ils ont employé sous forme d'adénylate de fer avec des résultats qu'ils déclarent bons, mais là encore, la posologie et la voie d'administration sont différentes de celles que nous avons utilisées.

Sauf omission de notre part, il nous a paru que nous étions les premiers à utiliser les nucléotides de pentose associés à la vitamine B₁₂ dans le traitement de l'asthénie.

On pourra nous objecter que l'amélioration clinique de l'asthénie observée avec notre produit, peut être due uniquement à la vitamine B₁₂. Nous avons montré que l'on s'accorde à considérer celle-ci comme active par voie digestive à des concentrations extrêmement faibles et que, hormis le cas de l'anémie pernicieuse, l'estomac produit suffisamment de facteur intrinsèque pour en permettre la résorption au niveau des voies intestinales.

Nous reconnaissons qu'il nous est difficile de nous justifier sur ce point. En clinique, il est malaisé lorsqu'il s'agit d'une affection aussi protéiforme et variable que l'asthénie, de distinguer l'action des différents facteurs d'une association médicamenteuse. Cependant, nous avons eu l'occasion, avant de nous livrer à nos expérimentations, de traiter un grand nombre de sujets asthénisés par la vitamine B₁₂ à faible dose, administrée par voie digestive, et il nous a semblé que les résultats étaient nettement inférieurs à ceux obtenus avec notre association.

La qualité primordiale d'un produit destiné à « fortifier » est bien entendu son absence de toxicité. Il serait déraisonnable de faire courir un risque, aussi minime qu'il soit, pour traiter un état qui ne met jamais en jeu le pronostic vital. Nous avons prescrit plus de 5.000 ampoules sans jamais observer la moindre intolérance, de quelque nature qu'elle soit. Signalons que certains de nos sujets, allergiques de longue date, ont très bien supporté la médication.

Facteur important, surtout chez l'enfant mais également chez les adultes volontiers anorexiques, le goût a été en général déclaré excellent et aucun de nos malades n'a été forcé d'arrêter son traitement pour une question de goût.

Les sujets ont été soumis, durant le troisième trimestre 1957, à une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. Pendant une durée de dix à soixante jours, chacun de ces malades a absorbé quotidiennement de 2 à 6 ampoules de ce médicament de préférence au cours des repas principaux.

CHAPITRE I

Utilisation de l'association nucléotides de pentose - oligo-éléments et vitamine B₁₂ en pédiatrie

Notre expérience en pédiatrie a porté sur deux grandes catégories : les enfants du premier âge, les grands enfants et adolescents.

I. — ENFANTS DU PREMIER AGE

Nous n'avons jamais eu l'occasion d'utiliser l'association nucléotides de pentose - oligo-éléments et vitamine B₁₂ chez les enfants âgés de moins de dix-huit mois. Nous pouvons faire état de 7 observations :

CAS N° 1

Enfant V... C'est un magnifique enfant de deux ans, qui a perdu 2 kg très rapidement à la suite d'une otite compliquée de mastoïdite. Au décours d'une opération qui était nécessaire, il reste très fatigué, asthénique et amaigri.

L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est prescrite à la dose d'une demi-ampoule matin et soir. La tolérance est excellente. On observe rapidement un meilleur appétit et une légère amélioration de l'asthénie. La reprise du poids se fait attendre, mais se déclenche au douzième jour du traitement. Entre le douzième et le vingtième jour du traitement, l'enfant reprend 500 g.

L'entourage se déclare enchanté de la médication. La tolérance digestive a été très bonne.

CAS N° 2

L'enfant Henri D..., trois ans, présente une rhinopharyngite sévère durant la première quinzaine de décembre 1957 avec amaigrissement, pâleur et anorexie. Enfant grognon ne jouant plus.

Nous instituons un traitement par l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules par jour pendant douze jours.

La maman de cet enfant, revue le 31 décembre 1957, signale qu'à la suite de cette cure l'enfant a repris progressivement de l'appétit et du poids (750 g en deux semaines). L'enfant est plus gai et ne refuse plus de marcher, comme ceci avait été signalé à la suite de cet épisode grippal.

CAS N° 3

Enfant Jacques G..., trois ans et demi. Cet enfant est examiné fin octobre pour une bronchite. L'enfant est pâle, fébrile (38°5) et amaigri. A l'examen, râles ronflants dans les deux champs pulmonaires, cœur normal, T.A. 9,5. L'examen neurologique est normal. D'autre part, adénopathies inguinales et cervicales, faites de ganglions durs, mobiles, non douloureux à la palpation. Il n'y a aucun signe de rachitisme constaté. Au total, bronchite chez un enfant déficient, anorexique depuis un mois environ. L'enfant (prématuré) avait présenté sans cesse depuis sa naissance des troubles du transit.

Un traitement est institué (Bronchocilline, Sédaguint, Rhinostérine) et on recommande l'isolement.

L'enfant est revu le 5 novembre, amené par sa mère qui demande un certificat attestant que l'enfant n'est plus contagieux. A cette date, la mère signale que l'enfant tousse moins, elle se plaint néanmoins de l'anorexie persistante de l'enfant. L'enfant est toujours très pâle, très amaigri.

Nous donnons un traitement par l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ pendant dix jours à raison de 2 ampoules par jour. Durant cette période de dix jours, l'enfant est surveillé à la crèche.

L'infirmière signale qu'à aucun moment de cette cure l'enfant n'a refusé la prise des ampoules, et dès le quatrième - cinquième jour, on note un réveil de l'appétit. Aucun trouble intestinal, pas de vomissements, pas de diarrhée (ce qui est certainement à relever étant donné les troubles habituels constatés chez cet enfant).

CAS N° 4

Enfant T..., trois ans. Enfant contaminée dans le climat familial, a viré sa cuti-réaction à deux ans : à ce moment, les radiographies avaient montré un complexe ganglionnaire assez important et avaient nécessité un séjour de dix mois en préventorium. L'enfant est revenue de son stage améliorée, mais reste très pâle et amaigrie, bien que radiologiquement et biologiquement tout paraisse être rentré dans l'ordre.

On prescrit chez elle une ampoule matin et soir du produit pendant un mois et, dès le dixième jour du traitement, les infirmières de l'établissement de post-cure dans lequel elle est placée, notent une amélioration du comportement ; l'enfant, jusque-là grognon et fatiguée, se mêle plus volontiers aux jeux de ses camarades ; son appétit augmente ; au bout d'un mois, elle a pris 1 kg. Tolérance parfaite.

Le traitement a continué à dose d'une ampoule par jour pendant deux mois. Actuellement, très bonne amélioration.

CAS N° 5

Enfant H..., quatre ans. A eu une bronchopneumonie morbillieuse à l'âge de trois ans. Depuis ce temps, crache un petit peu, état dyspnéique ; présente en hiver des poussées de fièvre avec dyspnée.

Un examen pratiqué a montré un processus bronchectasiant siégeant au niveau du lobe pulmonaire inférieur gauche. C'est au décours d'une poussée bronchitique que l'on voit cet enfant pâle, amaigri, anorexique, mais paraissant guéri de sa poussée. Le médicament est prescrit à raison de deux ampoules par jour pendant deux mois. Dès la première semaine, on note une amélioration nette de l'état général ; l'appétit renaît ; l'enfant peut sortir à nouveau.

Au bout de deux mois, état général très bon, pas de récurrence de la bronchectasie.

CAS N° 6

Enfant V..., quatre ans et demi. Petite fille amenée à l'hôpital dans un état lamentable de déchéance physiologique due aux mauvais traitements infligés par sa mère. Le poids est de 5 kg au-dessous du poids normal à cet âge. Nombreuses suppurations, pelade faveuse. On institue une suralimentation énergique, qui se heurte à une anorexie persistante accompagnée d'énurésie et d'encoprésie. Retard mental très important.

A la troisième semaine du séjour à l'hôpital, le médicament est administré à la dose de 2 ampoules par jour. Dès le troisième jour du traitement, l'appétit reparaît, l'enfant s'alimente normalement, puis de plus en plus voracement. Disparition de l'encoprésie mais persistance de l'énurésie. Au quinzième jour du traitement, s'intéresse à son entourage. A repris 3 kg ; retard intellectuel non amélioré.

Notons que cette enfant très opposante a bu sans difficultés ses ampoules alors qu'elle refusait systématiquement les autres produits reconstituants antérieurement prescrits.

CAS N° 7

Enfant W..., cinq ans. Cet enfant est hospitalisé pour un téniasis rebelle qui provoque chez lui boulimie, diarrhée, troubles divers. A perdu 2 kg.

Trois semaines de traitement à deux ampoules par jour du médicament amènent une nette amélioration de l'état général ; la diarrhée en particulier a disparu.

Un tubage duodénal a raison du ténia. Enfant actuellement parfaitement normal.

— *En conclusion*, chez l'enfant du premier âge, notons l'acceptation parfaite de la médication, la tolérance excellente, les bons effets, en particulier au décours des maladies infectieuses.

La reprise du poids et de l'appétit observée dans tous les cas nous paraît un test valable de l'efficacité du produit.

Nous signalons que les parents nous ont spontanément demandé de nouvelles quantités du produit pour continuer le traitement alors même que celui-ci ne paraissait plus spécialement indiqué.

II. — GRANDS ENFANTS ET ADOLESCENTS

Nous avons prescrit le produit chez une dizaine d'enfants et d'adolescents entre six et vingt ans. Nous avons perdu de vue 6 de ces malades. Nous présumons que l'effet a été favorable puisqu'ils ne se sont pas représentés. Nous avons 7 observations suivies intégralement que nous reproduisons ci-après :

CAS N° 8

Enfant D..., dix ans, écolier d'origine martiniquaise en villégiature en France. Asthme chronique provoqué par sa literie. L'enfant a contracté une manifestation de grippe dite asiatique au milieu d'octobre 1957 avec une fièvre élevée, une fatigue importante et une recrudescence des manifestations dyspnéiques.

Cet état persistait le dixième jour qui a suivi le début des symptômes. Nous avons donné 2 ampoules de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à prendre chaque jour durant vingt jours. Cet enfant a accepté très facilement le produit. Son état général s'est amélioré peu à peu en même temps que ses manifestations asthmatiques disparaissaient, sous l'effet d'un traitement symptomatique approprié.

L'enfant était complètement d'aplomb à la fin de son traitement. Il n'y a pas d'intolérance à signaler.

CAS N° 9

Enfant L..., dix ans, écolier, rhinite chronique due à des sensibilisations à certains aliments et à la poussière domestique. Cet enfant a présenté une manifestation grippale avec fièvre à 39°, courbature dans les articulations, fatigue très grande le 25 octobre 1957.

Dans le courant de novembre, l'enfant avait du mal à reprendre sa pleine activité physique, son nez coulait toujours avec intensité. La famille hésitait à faire reprendre les cours à l'enfant, l'amaigrissement atteignait 3 kg.

Un traitement d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ a été institué à raison de 2 ampoules à chaque repas durant vingt jours. L'enfant trouvait le produit très agréable. Au bout de dix jours de cette médication, l'enfant reprenait bonne mine et son poids était de 1 kg plus élevé. Aucune intolérance digestive n'était signalée.

CAS N° 10

Monsieur Ph... T..., quatorze ans, collégien, présente chaque hiver des épisodes de trachéobronchite au moindre refroidissement. Cet état le fatigue particulièrement. Il a stoppé ses études quinze jours à deux reprises différentes depuis le début de cet hiver. Quand nous l'avons examiné, cet enfant paraissait très fatigué du point de vue physique.

Il a suivi une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules par vingt-quatre heures pendant vingt jours. Il est très content du goût. Aucune intolérance de quelque ordre que ce soit n'est à signaler. Effet non certain du médicament sur son état de fatigue.

CAS N° 11

Enfant R..., sept ans, écolier, vient à notre consultation pour des rhumes à répétition qui surviennent régulièrement pendant la période hivernale depuis l'âge de cinq ans. A l'examen, il s'agit d'une rhinite allergique avec muqueuse pâle et écoulement séreux sans microbisme. L'état général de l'enfant est médiocre, la formule sanguine montre un taux de globules rouges à 2.500.000.

Nous prescrivons un traitement anti-histaminique en même temps qu'une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules par repas durant trente jours de suite.

L'enfant a été revu un mois après sa première visite. Il avait repris ses études, son état de fatigue ayant bien diminué. Une nouvelle formule sanguine a été faite qui s'est avérée presque normale avec 5.800.000 globules blancs. L'enfant n'a observé aucun malaise particulier. Il trouve le produit très agréable à prendre.

CAS N° 12

Enfant R..., sept ans, écolière, vient consulter le 10 octobre 1957 pour une trachéite spasmodique rebelle apparaissant et persistant durant les trois mois d'automne. L'enfant s'est arrêtée de travailler durant deux mois l'année précédente pour cette même raison de santé. A l'école, l'enfant a du mal à rattraper son retard.

Nous lui donnons en plus d'un traitement symptomatique d'aérosols, une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison d'une ampoule par repas (3 par jour) et ceci durant un mois. Nous avons suivi l'enfant pour sa trachéite ; celle-ci a bien rétrocedé, l'enfant a pu reprendre ses cours d'une manière satisfaisante jusqu'à maintenant. Il n'y a pas eu d'intolérance à signaler avec le produit d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂.

CAS N° 13

Enfant H..., onze ans. Vient consulter pour un retard scolaire important survenu depuis un an alors que jusque-là les progrès étaient satisfaisants. Cet enfant a pris 4 kg en un an à la suite d'une suralimentation excessive prescrite pour un virage de cuti. Parallèlement, il est devenu apathique, asthénique. Il ne travaille plus en classe.

On prescrit chez lui un régime strictement proportionné à ses besoins, des extraits thyroïdiens et une ampoule d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ midi et soir. Le traitement par l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est poursuivi pendant trois semaines et est arrêté à la suite d'un petit épisode diarrhéique. Cependant, l'état général a été amélioré, le poids abaissé. On arrête alors l'extrait thyroïdien tout en continuant à prescrire l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ aux mêmes doses. La diarrhée disparaît, l'état général continue d'être favorable. Il semble que l'on puisse attribuer l'épisode diarrhéique à une intolérance à l'extrait thyroïdien. Dans l'ensemble, le résultat est satisfaisant.

CAS N° 14

Monsieur G..., quinze ans, étudiant. Asthmatique depuis l'enfance, traverse à l'époque des examens de rentrée d'octobre une période de recrudescence habituelle de l'asthme et de la fatigue et qui persistent ensuite plusieurs semaines. L'appréhension et l'effort intellectuel qui précèdent cette période en sont responsables. Nous l'examinons le 2 novembre.

Nous institutons d'abord un traitement de calcium. Pour l'asthme, on observe une sédation intéressante, mais aucun effet sur l'état d'inquiétude et d'asthénie.

Un traitement d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules à chaque repas (6 par jour) a été alors donné durant dix jours. L'effet est à noter car nous voyons une diminution de la nervosité et de la fatigue dans ce cas. Le produit a été bien toléré. Il est très agréable au goût.

— *En conclusion*, de même que chez l'enfant du premier âge, la tolérance et l'acceptation ont été parfaites. Les résultats nous semblent indiscutablement favorables, en particulier dans l'observation n° 11 dans laquelle nous avons vu la formule sanguine revenir à la normale.

Il s'agissait d'enfants traités pour des manifestations respiratoires d'origine allergique et il faut tenir compte de l'amélioration de l'état général du fait qu'un traitement étiologique a été appliqué. Cependant il nous a paru que la médication représente un excellent adjuvant du traitement et que le retour de ces malades à un état général normal a été indiscutablement plus rapide que de coutume.

CHAPITRE II

Utilisation de l'association nucléotides de pentose - oligo-éléments et vitamine B₁₂ en gériatrie

On sait à quel point sont variables les causes d'asthénie chez le vieillard, mais aussi que les progrès de la thérapeutique moderne en allongeant la durée moyenne de l'existence nous donne l'occasion d'entrer en contact avec un grand nombre de patients âgés de soixante-cinq à quatre-vingts ans, encore en possession de leurs moyens, qu'il est juste de ne pas abandonner. Bien entendu, l'asthénie chez les personnes âgées est de causes très diverses. Nous avons retenu 7 cas que nous avons pu suivre, dans lesquels l'étiologie de la fatigue était très variable. Les résultats nous ont paru favorables, mais nous devons surtout souligner l'importance du facteur psychologique, la plus petite amélioration du point de vue général étant extrêmement appréciée chez ces sujets.

CAS N° 15

Madame Vve L..., quatre-vingt-cinq ans. C'est une vieille dame très active, vivant seule au septième étage ; alimentation correcte. Elle se plaint, depuis une grippe, d'une asthénie intense, de perte de mémoire et d'une tendance à la mélancolie très nette. Elle a pris déjà différents fortifiants sans le moindre résultat.

L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ a été donnée pendant vingt jours à raison d'une ampoule midi et soir. La prise de cette médication coïncide avec une amélioration nette de l'état général. Elle monte et descend deux à trois fois par jour ses étages alors que jusque-là elle faisait péniblement son marché une fois par jour.

Tolérance digestive parfaite.

CAS N° 16

Monsieur Olive C..., soixante-treize ans. Rentre de Cochîn le 17 octobre après une intervention pour étranglement herniaire (troisième intervention depuis janvier

1957). A l'examen : malade très amaigri (62 kg — taille 1,70 m), tendance à la somnolence (alors qu'il s'agissait jusque-là d'une personne particulièrement active). Asthénie psychique. L'examen, par ailleurs, est normal.

Il est mis à l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ le 21 octobre 1957 à raison de 2 ampoules par jour pendant dix jours. Durant la période de convalescence passée à la campagne, le malade n'est pas suivi. A son retour, le 16 novembre 1957, après prises régulières de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂, le poids est à 63,400 kg, la T.A. à 11-6 au lieu de 9,5-6. Il a repris son entrain et ses activités comme avant.

CAS N° 17

Monsieur L..., soixante-quatorze ans. Ce malade présentait depuis cinq ans des métastases osseuses et un néoplasme prostatique très bien amélioré par l'hormonothérapie. Depuis un an, l'hormonothérapie s'avère de moins en moins efficace, des douleurs du bassin sont apparues, s'accompagnant d'une baisse progressive et rapide de l'état général. Il est pratiquement confiné au lit. Il peut cependant se déplacer jusqu'à la consultation.

Mis à 4 ampoules par jour d'association nucléotides de pentosé et vitamine B₁₂, ce malade ressent une certaine amélioration fonctionnelle, se sent plus fort dit-il, mais cette amélioration paraît purement subjective et la numération globulaire en série montre la persistance de la déglobulisation.

L'arrêt du traitement coïncide avec une rapide aggravation de l'état général. Décès deux mois plus tard.

CAS N° 18

Monsieur D..., quatre-vingt-onze ans. Ce grand vieillard de bonne lucidité intellectuelle doit être opéré pour une gangrène du pied d'origine artéritique. Après l'opération (amputation de la jambe), il reste bloqué au lit et refuse l'appareillage. Asthénie très importante.

On prescrit l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ pendant vingt jours à raison de 4 ampoules par jour. Légère amélioration subjective. Tolérance digestive parfaite.

CAS N° 19

Madame L... P..., soixante-quinze ans, est soignée depuis deux ans pour ostéoporose importante du rachis : malade ne s'alimentant que très peu du fait d'une prothèse dentaire défectueuse et de circonstances économiques défavorables ; elle a perdu 12 kg en deux ans. Elle se dit très affaiblie. Habitant au cinquième étage, elle ne peut sortir qu'une fois par jour pour faire son marché.

L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est administrée à la dose de 4 ampoules par jour pendant neuf jours, sans autre médicament. Au bout de dix jours, la malade est revue. Elle dit avoir repris de l'appétit, monter ses étages plus

facilement et se sentir moins lasse ; elle a pu faire quelques petites promenades dans son quartier.

La tolérance digestive a été parfaite.

Notons que cette malade avait été traitée pour une affection diagnostiquée « ulcère de l'estomac » (non vérifié radiologiquement d'ailleurs), qui entraînait une intolérance gastrique à différents médicaments : aspirine, butazolidine, etc.

CAS N° 20

Madame L..., soixante-cinq ans, bobineuse. C'est une vieille asthmatique déjà traitée par nous-mêmes dans les années précédentes. Elle se plaint depuis le 10 du mois d'octobre, de ne pas être débarrassée de son état d'asthénie survenu à la suite d'un épisode grippal. La malade a subi un traitement de piqûres d'aminophylline par voie intraveineuse avec un soulagement appréciable de son asthme.

Pour son asthénie, elle a pris deux ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à chaque repas pendant vingt jours de suite. Nous lui avons pratiqué auparavant un examen radiologique en raison de l'aspect jaune paille des téguments et de l'amaigrissement de 5 kg. L'examen était négatif.

La malade dit s'être trouvée très bien de son traitement de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. Elle a repris 1 kg en vingt jours et continue toujours cette médication qui lui réussit.

CAS N° 21

Madame L..., quatre-vingt-cinq ans. Vient consulter pour un asthme qui remonte à l'âge de soixante ans. La malade a contracté dernièrement une bronchite infectieuse qu'elle n'arrive pas à guérir. La malade tousse surtout la nuit, elle expectore des sécrétions mucopurulentes ; la fièvre est élevée à 38° le matin et 38°7 le soir. Une grande fatigue intellectuelle s'est instaurée parallèlement. Elle s'exprime avec difficulté, la signification des mots lui échappe. Un traitement d'aérosols lui a été fait pendant quinze jours avec de la tifomycine. Bien soulagée du côté bronchique, la malade se trouve de plus en plus désorientée du point de vue psychique.

Nous lui donnons un traitement d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules à chaque repas. La malade tolère très bien ce produit. Elle dit se sentir mieux du point de vue physique et du point de vue intellectuel, au bout du quinzième jour de traitement ; une deuxième série d'ampoules lui a été donnée. Traitement toujours bien supporté.

Dans les cas que nous venons de décrire concernant des sujets âgés, certaines indications étaient visiblement au-dessus des ressources de la thérapeutique : néoplasme, myélome ; elles ont permis de vérifier la bonne tolérance du médicament. Dans les autres cas, l'amélioration subjective et objective est indiscutable et ce produit nous paraît devoir tenir une place importante en gériatrie.

CHAPITRE III

Utilisation de l'association nucléotides de pentose - oligo-éléments et vitamine B₁₂ chez les adultes sains, convalescents, asthéniques, déprimés, surmenés

CAS N° 22

Madame P..., quarante et un ans. C'est une malade grabataire souffrant d'une carcinose généralisée survenue six mois après une opération pour cancer du sein. Etat général très médiocre, asthénie, anémie.

L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est prescrite à la dose de 2 ampoules midi et soir. Il y a une légère amélioration subjective, mais aucun effet appréciable sur le marasme n'est constaté. Exitus trois semaines plus tard.

Tolérance digestive excellente.

CAS N° 23

Monsieur C..., trente-six ans, maroquinier. Asthme allergique depuis l'enfance. Vient consulter le 20 octobre 1957 pour une recrudescence très violente de l'oppression survenue à la suite d'une grippe dite asiatique. Le malade tousse et expectore des crachats purulents à prédominance de pneumocoques et de bacilles de Friedlander. L'état général est très mauvais, persiste depuis trois semaines.

Un traitement antibiotique a été institué (terramycine), mais les forces ne reviennent pas. Le malade n'ose pas reprendre son activité professionnelle, nous lui donnons un traitement d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ durant quinze jours à raison de 2 ampoules par jour. Ce malade trouve le produit agréable, sans inconvénient. Son état général semble meilleur à la fin de ce traitement.

CAS N° 24

Monsieur M..., vingt-huit ans, journaliste, vient consulter pour une bronchite saisonnière qu'il a contractée au début du mois d'octobre 1957. La fièvre a persisté

pendant trois jours à 40°. Une trachéo-bronchite s'est installée et persiste depuis cette époque. Il se sent extrêmement fatigué. Un traitement d'aérosols de pénicilline est institué pour l'affection (une séance de 200.000 unités par vingt-quatre heures) ; en même temps, pour améliorer son état général, il prend 3 ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ par vingt-quatre heures. Aucun trouble n'est constaté du côté stomacal. Bon effet du traitement dans l'ensemble.

CAS N° 25

Madame T..., soixante-cinq ans, ménagère. Vient consulter le 10 octobre 1957 pour une sinusite qui a compliqué un état grippal antérieur. La fièvre persiste, oscillant à 37°8 le matin, 38°5 le soir ; forts maux de tête au réveil, rhinorrhée purulente.

L'état général de la malade est déficient. Un traitement d'antibiotiques (didromycine) est institué par voie générale et locale (aérosols) durant six jours. L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est donnée en même temps à raison de 2 ampoules aux principaux repas durant vingt jours. Cette malade ne ressent aucun trouble. Elle se sent déjà mieux dès le dixième jour du traitement conjugué et en excellent état à la fin du traitement d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂.

CAS N° 26

Mademoiselle L..., vingt-huit ans, cultivatrice, vient consulter le 5 novembre 1957 pour une sinusite chronique avec catarrhe pharyngo-trachéal per annuel. Un examen radiologique montre un comblement partiel du sinus maxillaire droit et des polypes du côté maxillaire gauche.

En raison de son état général défectueux depuis un épisode grippal, la malade refuse de se faire opérer et nous lui instituons un traitement d'antibiotiques par voie générale (pénicilline et streptomycine). Cette malade est extrêmement fatiguée à la suite de ce traitement ; elle a perdu l'appétit et se trouve absolument sans force. Deux ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ par vingt-quatre heures sont prises par la malade à dater du 1^{er} novembre, pendant le mois entier. Elle trouve les ampoules excellentes. Son état général s'améliore. Mademoiselle L... demande à faire une deuxième cure le mois suivant.

CAS N° 27

Madame L..., vingt-huit ans. Vient consulter pour une trachéite spasmodique avec catarrhe muco-purulent, apparu quelques jours après une poussée grippale. La malade tousse sans arrêt la nuit depuis trois semaines. Elle expectore très difficilement. Cet état entraîne une fatigue continuelle. A l'examen O.R.L., nous n'observons qu'un œdème léger des cordes vocales et des sécrétions abondantes d'aspect translucide en provenance de l'arrière-nez.

Un traitement de calcium lui est donné en même temps que des ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ : 3 ampoules par vingt-quatre

heures. L'effet conjugué paraît satisfaisant. La malade ne tousse presque plus ; au bout d'un mois du traitement, la malade sent ses forces revenir rapidement. Aucune intolérance n'est constatée du côté de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂.

CAS N° 28

Madame A..., trente-six ans, bonne à tout faire. Vient consulter le 3 novembre pour une infection bronchitique qui l'empêche de reprendre le travail depuis quinze jours. Cette affection est survenue après un refroidissement suivi d'une fièvre élevée à 39°. Les courbatures généralisées font penser à une grippe saisonnière. A l'examen, cette malade présente des râles sibilants aux deux bases pulmonaires. On lui prescrit un traitement de sulfamides durant dix jours de suite. Pour l'état général déficient, Madame A... prend de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ : deux ampoules aux deux principaux repas durant vingt jours de suite. Nous avons revu la malade quelques jours après la fin dudit traitement. Elle se sentait tout à fait bien.

CAS N° 29

Madame D..., trente ans, postière. Vient consulter pour un asthme et une rhinite spasmodique ancienne. Depuis le mois d'octobre, elle présente des crises quotidiennes, surtout la nuit et au réveil. Elle expectore des sécrétions muco-purulentes. La fièvre persiste à 38°. A l'examen, on perçoit des râles ronflants et sibilants dans tout le champ respiratoire. La formule sanguine est normale.

Un traitement banal de pénicilline par voie intramusculaire (500.000 unités par vingt-quatre heures) est donné pendant dix jours, des suppositoires de théophylline pour calmer les crises et une cure d'association de nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ pour lutter contre l'asthénie.

Nous revoyons la malade au bout de ce traitement. L'asthme a rétrocedé presque complètement, la fatigue a bien diminué. Il semble que ce traitement de fortifiant lui ait fait du bien, sans amener d'inconvénients.

CAS N° 30

Madame S..., sans profession. Vient consulter pour une angine apparue quelques jours après les premières manifestations de grippe (fièvre à 39°5, courbatures, asthénie complète).

A l'examen, on aperçoit un œdème important de l'amygdale et du pilier droit. La malade a beaucoup de mal à ouvrir la bouche. Des pulvérisations d'eau chaude bicarbonatée sont instituées deux fois par jour. Pour son état général, elle prend de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ : 2 ampoules par vingt-quatre heures durant quinze jours. L'angine a rétrocedé dès le deuxième jour. La malade continue à suivre son traitement d'association de nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ durant les vingt jours qui suivent. L'effet semble satisfaisant sur l'état général. Aucune intolérance n'est découverte.

CAS N° 31

Monsieur P..., cinquante-cinq ans, asthmatique depuis l'âge de quarante ans. Vient consulter pour une aggravation de son état survenue huit jours après un épisode grippal (fièvre à 40°, prostration). Le malade est oppressé constamment ; très grande difficulté à expectorer, état général très déficient. Un prélèvement microbien montre une prédominance de pneumocoques et de streptocoques dans les sécrétions nasales. La chloromycétine améliore l'état asthmatique dès le quatrième jour de son administration. L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ donnée à raison de 2 ampoules aux deux principaux repas semble lui réussir ; la fatigue s'estompe au bout de dix jours de traitement. Monsieur P... n'a remarqué aucun inconvénient.

CAS N° 32

Monsieur C..., cinquante-huit ans, asthmatique depuis deux ans. Vient consulter pour une laryngite persistant depuis un mois, survenue à la suite d'un refroidissement qu'il a contracté au cours de son travail au musée. Il est exposé à de fréquents changements de température. Ce malade est complètement aphone dans la nuit, présente de fortes crises d'asthme qui l'empêchent de dormir. A l'auscultation, les champs pulmonaires sont remplis de râles ronflants et sibilants. La fièvre est inexistante, l'état général très déficient. A l'examen O.R.L., les cordes vocales sont très œdématisées, de couleur rose vif, suintantes.

Nous instituons comme traitement des injections de streptomycine durant douze jours de suite contre les manifestations infectieuses, des suppositoires d'aminophylline et une potion à l'iodure de potassium contre l'asthme. Contre l'asthénie, des ampoules d'association de nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ sont données deux fois par jour pendant une durée de vingt jours.

Nous avons revu le malade à la fin de ce traitement ; son aspect était très amélioré ainsi que son état général.

Aucun inconvénient constaté.

CAS N° 33

Madame Marie D..., cinquante-deux ans, employée à l'A.P. Est traitée du 31 octobre au 8 novembre 1957 pour grippe (courbatures, frissons, température à 40° pendant quatre jours, toux et rhinopharyngite).

Nous instituons un traitement de céquinyll, eucalyptine et sinapismes. Du 6 au 15 novembre, nous donnons une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. La malade trouve au produit un goût agréable. Elle n'a constaté aucun trouble digestif. Retour de l'appétit et meilleur état général sont rapidement obtenus.

CAS N° 34

Monsieur A..., quarante et un ans. Malade diabétique ayant fait un pré-coma. Il est vu quelques jours plus tard dans un état d'asthénie important. Le malade est à ce moment équilibré par 50 unités d'insuline par jour.

On prescrit une ampoule midi et soir d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ sans observer d'effet appréciable sur la glycosurie. Amélioration nette de l'état général. Bonne tolérance.

CAS N° 35

Monsieur L..., trente-deux ans. Myasthénie grave, fatigue très intense au moindre effort. Ce malade prend 8 comprimés de prostigmine par jour.

On essaie sans grand espoir l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ pendant trois semaines à la dose de 2 ampoules par jour.

Très légère amélioration subjective. Bonne tolérance.

CAS N° 36

Madame D..., soixante et un ans. Cette malade, venant consulter pour douleur cervicale, paraissant en rapport avec un bloc cervical des troisième et quatrième vertèbres cervicales.

La malade se plaint par ailleurs d'une fatigue extrêmement intense, évoluant depuis quatorze ans. Son activité se réduit à une heure de station debout par jour, le reste du temps elle est allongée, au lit. Tout effort déclenche de violentes douleurs cervicales.

A reçu dans le courant de son existence d'innombrables fortifiants et subi plusieurs cures psychothérapiques.

L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est prescrite en même temps que la radiothérapie cervicale à raison de 2 ampoules par jour pendant vingt jours avec bonne tolérance.

Pendant les vingt jours du traitement, cette malade s'affirme transformée. Elle peut quitter son lit, elle se livre à différentes occupations et a repris 1 kg. Mais progressivement, l'effet du médicament semble s'atténuer et un mois plus tard elle est revenue pratiquement à son état antérieur. L'augmentation de poids persiste, les douleurs cervicales ont disparu.

CAS N° 37

Madame C..., trente-cinq ans, fonctionnaire. Présente depuis un an une rhinite allergique rebelle à la thérapeutique, provoquée par une sensibilisation à la poussière domestique. Cette rhinite entretient un état d'asthénie continuuel ainsi qu'un état de psychose très particulier. Elle redoute de prendre des initiatives. Cette malade subit un traitement de désensibilisation à la poussière domestique qui rétablit un état d'équilibre anti-allergique compatible avec l'exercice de sa profession, au bout d'un mois de traitement. Contre sa fatigue, l'association de nucléotides de pentose et vitamine B₁₂, prise deux fois par jour durant la même période, semble lui apporter un meilleur état général. Aucun trouble particulier n'est imputable à ce dernier médicament.

CAS N° 38

Monsieur L..., trente et un ans, cultivateur. Asthme chronique à recrudescence hivernale. Vient consulter pour une aggravation habituelle de son asthme à la période d'octobre. Ce malade est sensibilisé aux poussières de sa ferme, aux poussières de grain, à la literie et à différents poils d'animaux. Il présente des crises à toutes heures du jour, sans infection discernable. La formule sanguine est normale bien qu'avec une augmentation à 6% des polynucléaires éosinophiles. L'état général n'est pas bon, ce malade se sentant constamment sans force. Un traitement anti-histaminique et d'hyposulfite de magnésium est institué en même temps que les injections désensibilisantes contre les allergènes ci-dessus nommés.

Contre la fatigue, ce malade prend trois ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ par vingt-quatre heures. Il vient une fois par semaine pour suivre son traitement désensibilisant. Au bout d'un mois et demi, il y a un mieux très saisissant. Il est beaucoup moins asthmatique et il a repris son activité normale. L'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ paraît très bien supportée.

CAS N° 39

Monsieur T..., soixante-cinq ans, retraité, vient consulter pour une sinusite saisonnière apparue le 15 octobre. La diaphanoscopie montre une obstruction complète des deux sinus maxillaires. A l'examen direct, pas de polype, mais des sécrétions muco-purulentes au niveau des cornets moyens. Ce malade dit se fatiguer beaucoup à l'effort, ce qui est étonnant en raison de sa grande activité antérieure.

Un traitement d'aérosols lui est donné (pénicilline, 200.000 unités par vingt-quatre heures), ainsi que des inhalations d'atorhinal. En outre, nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ durant quinze jours à raison de 2 ampoules par vingt-quatre heures. Le malade a fait son traitement sous notre direction. Il était tout à fait bien au dixième jour. L'état général semble avoir été très amélioré par l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. Aucun inconvénient à signaler.

CAS N° 40

Monsieur L..., trente et un ans, cultivateur. Vient consulter pour une bronchite qui est apparue à la suite d'un refroidissement. Cette affection est fréquente à cette période de l'année. Elle s'accompagne d'une incapacité complète de travailler en raison de l'asthénie.

A l'auscultation, il s'agit d'une bronchite asthmatique. Les examens des expectorations sont négatifs du point de vue infection. Un traitement à base de théophylline en injections intraveineuses et d'hyposulfite de magnésium par voie intramusculaire est institué pendant un mois et demi. Contre la fatigue, ce malade prend régulièrement 2 ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ par vingt-quatre heures. Le malade est revu au bout d'un mois de traitement. Il y a un mieux certain au point de vue de la bronchite asthmatique. Le malade peut

dormir la nuit. Il peut reprendre une activité presque normale. Aucune intolérance n'a été constatée.

CAS N° 41

Madame C..., soixante-cinq ans, femme de ménage. Asthmatique, vient consulter pour un nouvel accès d'asthme qui a débuté à la fin du mois de septembre, semblant coïncider avec un nettoyage en grand des bureaux dont elle assure l'entretien.

Cette malade présente une très grande fatigue. Elle n'a plus la force de faire son travail. A l'examen, quelques râles ronflants dans les deux champs respiratoires. Pas d'infection particulière. On découvre une très forte sensibilisation cutanée à la poussière de maison et à la literie.

Nous instituons un traitement d'aminophylline en suppositoires, de delta-hydrocortisone par la voie buccale à raison de 20 mg par jour durant la première semaine et pour son état général des ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. La malade supporte très bien ce traitement. Après arrêt de la delta-hydrocortisone, l'asthme reprend une acuité moyenne, ce qui ne l'empêche pas de faire son travail. La cure d'association de nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ est continuée en même temps qu'une désensibilisation contre les allergènes de maison. La malade trouve l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ agréable au goût. Elle n'a observé aucun malaise particulier.

CAS N° 42

Monsieur B..., vingt-cinq ans, employé dans l'industrie. Asthmatique dès l'enfance. Vient consulter pour un état de rhinorrhée et d'asthme paroxystique survenu à la rentrée des vacances. Ce malade ne peut plus exercer son travail depuis dix jours étant donné la force de l'asthme et son état d'asthénie complète.

A l'examen, quelques râles ronflants et sibilants dans le champ pulmonaire. Pas de trace d'infection. Le malade est soumis à une cure de calcium avec autorhémothérapie pendant six semaines et à une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ donnée parallèlement à raison de 3 ampoules par vingt-quatre heures. Le malade est suivi chaque semaine par nous. Il y a un mieux très net dès la cinquième injection de calcium. Il peut reprendre son travail peu de temps après. Il semble avoir pris goût à l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ qu'il continue à prendre régulièrement pendant un mois avec un effet qui paraît satisfaisant. Pas d'inconvénient observé.

CAS N° 43

Monsieur C..., âgé de cinquante ans, représentant. Vient consulter pour une bronchite dont il n'arrive pas à se remettre. Le malade tousse beaucoup, surtout la nuit et aux changements de température. Ses crachats sont peu teintés. La for-

mule sanguine montre un chiffre de globules rouges à 2.500.000 et une formule blanche normale. L'état général est très déficient. Le malade se traîne.

Un traitement contre l'infection respiratoire est donné pendant dix jours en même temps qu'un traitement d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 3 ampoules par vingt-quatre heures. L'état général s'améliore progressivement malgré le traitement antibiotique.

Au bout de vingt jours de traitement à l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂, une nouvelle formule sanguine montre une augmentation substantielle des globules rouges (3 millions). Le traitement a été poursuivi, depuis sans inconvénient.

CAS N° 44

Monsieur E..., quarante-huit ans. A été opéré d'un cancer du sein il y a six mois. Radiothérapie intensive sur des métastases inguinales. Le résultat local est bon, mais en raison de l'asthénie intense, le malade reste confiné au lit.

Deux ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ par jour améliorent nettement l'asthénie. Le malade peut se lever, faire quelques pas. Cependant la constatation d'une nouvelle métastase inguinale conduit à reprendre la radiothérapie à dose antitumorale et rapidement l'état général se retrouve au même stade qu'au début.

CAS N° 45

Madame G... est soumise à une radiothérapie intense pour maladie de Hodgkin à localisation intestinale.

Elle présente une anémie due à la maladie elle-même et à la radiothérapie.

On donne l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ conjointement à la corticothérapie avec une rapide amélioration de l'état général malgré la continuation de la radiothérapie.

Tolérance parfaite.

CAS N° 46

Madame P..., cinquante-trois ans, surveillante générale. Grippe avec poussée rhumatismale.

Nous instituons un traitement avec diathermie, aspirine vitaminée, gaïaglycol, ainsi qu'une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂.

A la fin de cette cure, nous constatons une amélioration nette de l'anémie.

CAS N° 47

Madame M..., soixante-cinq ans, gouvernante. Ancien ulcère de l'estomac guéri par traitement médical (histamine). Vient consulter le 1^{er} octobre pour une perte d'appétit et un amaigrissement sans cause particulière. A l'examen, la malade ne

présente aucune douleur de la région épigastrique et les examens des selles au laboratoire sont négatifs au point de vue signe de Rambert.

Un traitement de normogastryl lui est prescrit en même temps que des doses d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à prendre régulièrement pendant un mois. La malade a suivi nos conseils à la lettre. A la fin du mois, elle a repris 1 kg sur son poids antérieur. Elle trouve l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ très bonne et d'effet certain.

CAS N° 48

Monsieur Emile D..., cinquante-quatre ans. Est traité du 19 au 28 octobre pour pneumopathie grippale probable (radioscopie et réaction de Hirtz non faites).

Nous instituons un traitement à l'aspirine, vitamine C, sinapismes et suppositoires de gaïaglycol qui a été bien supporté, mais malgré la prise régulière de vitamine C, le malade ressentait au lendemain de cet épisode une asthénie très nette, avec anorexie, symptômes pour lesquels il demande un reconstituant.

Nous lui prescrivons une cure d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules par jour pendant neuf jours. Il trouve le produit très agréable et n'a constaté aucun trouble digestif. Asthénie en nette régression.

CAS N° 49

Monsieur J..., trente-huit ans, médecin. Présente une fatigue habituelle en fin d'année en raison du surcroît de travail provoqué par la clientèle. On ne trouve aucune cause particulière autre que le surmenage.

Le sujet suit un traitement de trente jours à raison de 2 ampoules par vingt-quatre heures d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. Il trouve le goût excellent et il n'a observé aucun trouble. Effet non négligeable.

CAS N° 50

Monsieur G..., vingt-cinq ans. Asthmatique de l'enfance. Vient consulter en fin novembre pour une recrudescence de son asthme et de l'état d'adynamie qui accompagne habituellement cette période de l'année de grosse activité scolaire.

A l'examen, ce malade présente des râles ronflants dans les champs pulmonaires, tirage diaphragmatique. A la diaphanoscopie, obstruction complète des sinus maxillaires (turgescence de la muqueuse polypoïde).

Un traitement par voie intraveineuse d'hyposulfite de magnésium est institué deux fois la semaine. Des suppositoires d'aminophylline sont à prendre régulièrement tous les jours. Contre la fatigue provoquée par son surcroît d'activité, des ampoules de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ sont données régulièrement pendant vingt jours à raison de 2 ampoules par vingt-quatre heures.

Le malade est revu à la fin de cette période. Il a très bien supporté l'ensemble du traitement. Il se trouve beaucoup mieux ; il a passé la période de ses examens dans de meilleures conditions que d'habitude.

CAS N° 51

Monsieur Z..., quarante-cinq ans, infirmier. Vient consulter pour une rhinite chronique apparaissant depuis plusieurs années à la période hivernale (au moment des épidémies). A l'examen, ce sujet présente des sinus tout à fait normaux. L'auscultation est négative. Il s'agit d'une rhinite d'origine allergique en rapport avec une sensibilisation aux poussières de literie qu'il côtoie toute la journée. Comme traitement, des comprimés d'anti-histaminique sont donnés deux fois par jour (sandostène), du calcium par voie intraveineuse mêlé à la vitamine C.

Contre la fatigue occasionnée par le surcroît saisonnier du travail, nous donnons des ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ à raison de 2 ampoules par vingt-quatre heures. Nous avons suivi le malade au cours de la désensibilisation qui a été instituée par la suite. Ce malade se sentait en bien meilleur état, tant du point de vue rhinite que du point de vue état général. Aucune intolérance n'a été constatée.

CAS N° 52

Monsieur D..., trente-huit ans, médecin très actif. A la suite de la période de grippe, surmenage intensif aggravé encore par l'abus du café et d'excitants type maxiton. Ce malade se sentant déprimé, anxieux, veut bien essayer ce nouveau produit (association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂) bien que sans conviction. On supprime chez lui café et amphétamine, et dans les jours qui suivent, on assiste à une accentuation de l'asthénie.

Il est mis à 2 ampoules à midi et 1 ampoule le soir d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. Au troisième jour du traitement, il se sent nettement amélioré. Il se lève plus facilement pour ses visites de nuit. Il peut reprendre une certaine activité intellectuelle sans fatigue exagérée. Tolérance digestive parfaite.

Le quinzième jour du traitement, progrès très net que, malgré son scepticisme professionnel, il a tendance à attribuer à la médication.

Il part en vacances quinze jours plus tard et continue à être en excellente forme.

CAS N° 53

Monsieur R..., vingt-sept ans, journaliste. Vient consulter pour une bronchite apparue au cours d'un déplacement en province. Depuis le début de cette affection, le malade ressent une grande fatigue physique en même temps qu'un état de dépression intellectuelle. Ce malade redoute de ne pouvoir reprendre ses fonctions aussi vite qu'il le voudrait.

A l'examen, ce malade présente des râles ronflants et sibilants dans les champs respiratoires. Les signes radiologiques sont discrets : image d'hypersécrétion au niveau des bronches et des bronchioles. La température est inexistante, l'expectoration riche en pneumocoques.

Un traitement est institué contre l'infection chronique : 500.000 unités de pénicilline par vingt-quatre heures durant douze jours de suite. Contre son état de dépression physique et intellectuelle, l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂ a été donnée à raison de 3 ampoules par vingt-quatre heures durant vingt jours de suite. Ce malade a été revu quinze jours après la fin de son traitement. L'effet était satisfaisant. Il avait repris entièrement goût à son activité professionnelle.

CAS N° 54

Madame F..., cinquante ans, cultivatrice. Asthme chronique alternant avec poussées d'eczéma depuis l'enfant. Elle vient consulter en octobre pour une recrudescence de son état d'oppression persistant depuis la période des foin. Cette malade reste couchée presque continuellement depuis. Elle présente quelques signes de défaillance mentale. Elle a une grande peine à retrouver le sens des mots et a de véritables trous de mémoire.

À l'examen, nous avons observé des râles nombreux fins et crépitants dans le champ pulmonaire. La radioscopie était négative. La fièvre oscillante.

Nous avons soumis cette malade à un traitement de streptomycine pendant quinze jours, puis par la suite à une thérapeutique de petits chocs soufrés (sulfo-syl). En prévision des troubles mentaux, nous avons donné des ampoules d'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂, trois fois par jour durant vingt jours de suite.

Nous avons revu la malade à la fin de son deuxième traitement. Il y avait un mieux très notable au point de vue de son état dyspnéique. Son état général et mental était meilleur. Elle a repris en partie ses occupations.

Cette malade était très satisfaite du goût de l'association nucléotides de pentose et vitamine B₁₂. Elle a continué d'en prendre régulièrement depuis.

— *En conclusion*, chez l'adulte convalescent, anorexique, déprimé, présentant les indications habituelles des médications reconstituantes, la prescription de l'association nucléotides de pentose - oligo-éléments et vitamine B₁₂ a donné d'excellents résultats. Dans la majorité de ces cas, l'amélioration importante de l'état général, une augmentation du poids et une reprise d'activité ont été constatées, entraînant un retour rapide à la normale.

Par rapport à des sujets observés dans un même temps et traités par la prescription d'autres reconstituants, il y a une différence significative en faveur de l'association nucléotides de pentose - oligo-éléments et vitamine B₁₂.

La tolérance a toujours été parfaite.

Conclusions

I. — De l'étude des multiples produits employés jusqu'à maintenant dans le traitement de l'asthénie, il nous a paru que la recherche la plus fructueuse consistait en l'étude d'un traitement agissant directement au niveau du noyau de la cellule.

Parmi ces médicaments, les nucléotides de pentose, éléments de dégradation de l'acide ribonucléique, nous ont paru intéressants car solubles et directement assimilables.

L'efficacité de leur injection par voie parentérale dans le traitement de certains syndromes anémiques et leucopéniques ayant déjà été démontrée, nous les avons utilisés par voie buccale dans des indications élargies : l'asthénie sous toutes ses formes.

Nous avons pensé que l'adjonction d'une faible quantité de vitamine B₁₂ et d'oligo-éléments serait susceptible de potentialiser l'action des nucléotides de pentose.

II. — Nous avons utilisé ce produit à doses journalières de 2 à 4 ampoules dans les états de déficience observés chez les enfants, les femmes enceintes, les vieillards, chez les adultes fatigués. Nous n'avons pas utilisé ce produit dans le traitement des différentes anémies, ni dans les asthénies dues à des désordres organiques très importants : tuberculose évolutive, maladies infectieuses graves, etc.

III. — Les critères d'appréciation de l'efficacité d'un médicament destiné à lutter contre l'asthénie sont évidemment assez imprécis, mais dans l'ensemble, au cours de traitements variant de quelques jours à un mois, nous avons observé une amélioration subjective et objective indiscutablement supérieure à celle observée sur une série de sujets témoins.

Cette amélioration s'est manifestée du point de vue subjectif par un mieux-être général, spontanément affirmé par les malades et leur entourage, par une amélioration de l'activité, une reprise fréquente du

travail et, lorsque celui-ci n'était pas interrompu, d'un meilleur rendement professionnel.

Du point de vue objectif, chez les enfants, une reprise de poids constante, une amélioration intellectuelle, en particulier dans le travail scolaire, une reprise de l'appétit et en certains cas une meilleure résistance aux affections banales.

Chez l'adulte, également retour de l'appétit, et à plusieurs reprises, une augmentation de l'activité génitale, mais dans ce cas il faut tenir compte du facteur psychique.

Chez le vieillard, une reprise de l'activité, une convalescence rapide après les différentes maladies communes à cet âge.

IV. — La tolérance a toujours été parfaite.

Le goût a été déclaré agréable, en particulier par les enfants.

— *En conclusion*, l'asthénie est un symptôme observé au cours de l'évolution d'affections très diverses de gravité variable. Il semble que la déficience des noyaux cellulaires en acide nucléique soit un facteur important dans son étiologie.

L'administration de nucléotides de pentose associés aux oligo-éléments et à la vitamine B₁₂ nous a paru pallier cette déficience.

En clinique, cette association nous a donné de bons résultats.

En tant que traitement symptomatique, son utilisation nous paraît un progrès dans le cadre des traitements dits reconstituants.

Vu, le Doyen .
BINET

Vu, le Président de Thèse .
MOUQUIN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

I. — ETUDE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'ACIDE RIBONUCLEIQUE ET DES NUCLEOTIDES DE PENTOSE LEUR IMPORTANCE DANS LE METABOLISME CELLULAIRE

1. BRACHET. — *Arch. de Biol.*, 1933, 44, 519-576.
2. BRACHET. — *Arch. de Biol.*, 1937, 48, 529-547.
3. BRACHET. — Embryologie chimique. (Paris, Masson édit., Liège, Descer édit., 1947.)
4. BRACHET. — Nucleic acids and nucleoproteins. (*Cold Spring Harbour Symposium on Quantitative Biology*, 1947, vol. XII, pp. 18-27.)
5. BRACHET. — Le rôle des acides nucléiques dans la vie de la cellule et de l'embryon. (Paris, Masson édit., Liège, Descer édit., 1952. Collection: *Actualités Biochimiques*, n° 16.)
6. BROWN. — *Fed. Proc.*, juillet 1956, 15, 823-826.
- 6 bis. BROWN. — *Ciba Symp.*, 1951, 164. Cité par [5].
7. DAVIDSON. — Biochemistry of the nucleic acids. (Londres, Methuen and Co Ltd édit., New York, J. Wiley and Sons Inc., 1950.)
8. FIRKET, CHÈVREMONT-COMHAIRE et CHÈVREMONT. — *Nature*, 3 décembre 1955, 176, 1075-1076.
9. GORET et JOUBERT. — *Revue d'Immunol.*, 1949, 13, 338-387.
10. HAMMARSTEN, REICHARD et SALUSTE. — *J. Biol. Chem.*, 1950, 183, 105-109.
11. JACKSON, PARKER, RINEHART et TAYLOR. — *J.A.M.A.*, 14 novembre 1931, 97, 1436-1440.
12. MITCHELL. — *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1942, 23, 285-295, 296-309, 309-313.
13. MITCHELL. — *Brit. J. Radiol.*, novembre 1943, 16, 339-343.
14. PELC. — *Experim. Cell. Research*, 1957, 12, 320-324.
15. ROLL, WEINFELD, CARROLL et BOSWORTH-BROWN. — *J. Biol. Chem.*, mai 1956, 220, 439-454.
16. ROLL, WEINFELD et CARROLL. — *J. Biol. Chem.*, mai 1956, 220, 455-465.

17. ROSE et SCHWEIGERT. — *J. Biol. Chem.*, 1953, 202, 635-645.
18. RUSKIN et KATZ. — *Ann. Int. Med.*, 1936, 9, 1549-1560.
19. STOWELL. — *Cancer Research*, 1945, 5, 169-178.
20. VENDRELY (R. et C.). — *Biologie Méd.*, avril-mai 1955, 44, 298-346.
21. VILLÉE. — Discussion de l'article [4] dans le Symposium.
22. WHITE, LESLIE et DAVIDSON. — *J. Path. Bacteriol.*, juillet 1953, 63, 291-306.
23. The structure of nucleic acids and their role in protein synthesis. (*Biochemical Society Symposia*, 1957, n° 14.)
24. Discussion sur les acides nucléiques et les nucléoprotéines ; structure et fonction. (*Trans. Faraday Soc.*, février 1957, 53, 247-260.)

II. — LES OLIGO-ELEMENTS

LE FER — LE CUIVRE — LE MANGANESE

1. V^e Congrès Européen d'Hématologie (Fribourg, 20-24 septembre 1955); — *Presse Médicale*, 23 novembre 1955, 63, 1627.
2. Journées Thérapeutiques de Paris. (*Semaine des Hôpitaux*, 28 décembre 1946, 22, 2175-2177.)
3. *Nutrition Reviews*, novembre 1953, 11, 336-338.
4. *Nutrition Reviews*, août 1956, 14, 238-240.
5. BAXTER et VAN WYK. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1953, 93, 1-23.
6. BAXTER, VAN WYK et FOLLIS. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1953, 93, 25-31.
7. BLANC. — *Lyon Méd.*, mai 1957, 197, 423-425.
8. BUSCH. — *Pediatrics*, avril 1956, 17, 586-595.
9. CASAUBON. — *Gazette Méd. France*, 10 mai 1957, 64, 891-898.
10. ELVEHJEM et HART. — *J. Biol. Chem.*, 1929, 84, 131-141.
11. FELDMAN et RUMMEL. — *Med. Times*, décembre 1956, 84, 1329-1334.
12. FLINN et INOUE. — *J. Biol. Chem.*, 1929, 84, 101-114.
13. HASEGAWA et ITO. — *Keio J. of Medicine*, mars 1954, 3, 25-34.
14. LEDERER. — *L'Alimentation et la Vie*, 1952, 40, 89-108.
15. LEHNINGER. — *Physiol. Rev.*, 1950, 30, 393-429.
16. MARSTON. — *Physiol. Rev.*, 1952, 32, 66-121.
17. MÉNÉTRIÉR. — *Revue de Pathol. Gén. et Comp.*, 1953, 53, 868-893, 1113-1143.
18. MOORE et DUBACH. — *J.A.M.A.*, 15 septembre 1956, 162, 197-204.

19. DE PALACIOS MATEOS. — *Rev. Clin. Española*, 15 novembre 1956, 63, 135-139.
20. ROLLIER. — *Maroc Médical*, 1956, 35, 436-441.
21. ROTHLIN, UNDRITZ et ZEHNDER. — *Revue de Pathol. Gén. et Comp.*, novembre 1956, 56, 1540-1560.
22. SAL. — *Tohoku J. Exp. Med.*, 18 juillet 1938, 33, 369-378, 379-382.
23. SCHAPIRA et DREYFUS. — *Ann. Nutr. Aliment.*, 1955, 9, 39-92.
24. STURGEON et BRUBAKER. — *J. of Dis. Children*, septembre 1956, 92, 254-265.
25. TITUS, CAVE et HUGHES. — *J. Biol. Chem.*, 1928, 80, 565-570.
26. TITUS et HUGHES. — *J. Biol. Chem.*, 1929, 83, 463-467.
27. WADDELL, STEENBOCK et HART. — *J. Biol. Chem.*, 1929, 84, 115-129.

III. — LA VITAMINE B₁₂

1. ANONYME. — *Drug Trade News*, 16 mars 1953, 28, n° 6, 47, 71.
2. ANONYME. — *Nutrition Reviews*, octobre 1954, 12, 293-294.
3. ARNSTEIN. — *Biochem. J.*, avril 1955, 59, XXIX. (Proc. Biochem. Soc., séance du 19 février 1955.)
4. ARNSTEIN. — *Intern. Zeitschr. f. Vitaminforsch.*, 1956, 26, n° 4, 384-385.
5. BAKER et MOLLIN. — *Revue d'Hématologie*, 1955, 10, n° 2, 180-186 (Citation de HEINLE), *Symposium sur F.I.* du 6 septembre 1954.
6. BIDAULT. — *Concours Médical*, 3 novembre 1951, 73, 3673-3674.
7. BIDAULT. — *Archives Hospit.*, décembre 1956, 24, 401-403.
8. BOOTH et MOLLIN. — *Brit. J. Haematol.*, juillet 1956, 2, 223-236.
9. CAEN. — *Vie Médicale*, numéro spécial de mai 1954, 35, 77-82.
10. CAMPBELL et MAC LAUGHLAN. — *Canad. Med. Ass. J.*, 15 février 1955, 72, 259-263.
11. CHALMERS et HALL. — *Brit. Med. J.*, 22 mai 1954, 1, 1179-1181.
12. CHEVREL. — Vitamine B₁₂ et APF en alimentation animale. (Conférence du Centre de Perfectionnement Technique, Maison de la Chimie, 12 mars 1953, n° 2981.)
13. CHEYMOL. — *Produits Pharm.*, septembre et octobre 1956, 11, 613-623, 718-728.
14. CHOW. — *J. of Nutrition*, février 1951, 43, 323-344.
15. CONLEY, KREVANS, CHOW, BARROWS et LANG. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1951, 38, 84-94.
16. Council on Foods and Nutrition. *J.A.M.A.*, 16 juin 1956, 161, 623-627.

17. COX, ROSS et UNGLEY. — *Revue d'Hématol.*, 1955, 10, n° 2, 198-201 (Symposium sur F.I. du 6 septembre 1954).
18. CUERVA GARCIA. — *Arch. Inst. Farm. Exp. Madrid*, 1954, 6, 5-12.
19. DOSCHERHOLMEN, HAGEN et LILL. — *Blood*, avril 1957, 12, 336-346.
20. DOUGLAS. — *Minerva Medica*, 3 novembre 1953, 44, n° 88, 1291-1300.
21. GAFFNEY, HORONICK, OKUDA, MEIER, CHOW et SHOCK. — *J. of Gerontol.*, janvier 1957, 12, 32-38.
22. GLASS. — *Revue d'Hématol.*, 1955, 10, n° 2, 132-179 (Symposium sur F.I. du 6 septembre 1954.)
23. GOLDBERG, TRIVEDI et OLINER. — *J. Lab. Clin. Med.*, avril 1957, 49, n° 4, 583-589.
24. HITTMAN. — *Intern. Ztschr. Vitaminforsch.*, 1957, 27, n° 3, 274-278.
25. KOFMAN. — *Semana Med.*, 20 août 1953, 103, 261-266.
26. LING et CHOW. — *J. Biol. Chem.*, 1954, 206, 797-805.
27. MILLER, CORBUS et SULLIVAN. — *Blood*, avril 1957, 12, 347-354.
28. MITRY et JOHNSON. — *Intern. Ztschr. Vitaminforsch.*, 1956, 26, n° 4, 385-386.
29. MOLLIN et BAKER. — *Biochem. J.*, avril 1955, 59, XXVIII. (Proc. Biochem. Soc., Réunion du 19 février 1955.)
30. MOORE. — *N.Y. State J. Med.*, 15 avril 1955, 55, 1124-1126.
31. NINET. — La vitamine B₁₂. Conférence du Centre de Perfectionnement Technique, Maison de la Chimie, 24 octobre 1951, n° 2732.
32. POLLYCOVE et APT. — *New England J. Med.*, 2 août 1956, 255, 207-212.
33. SMITH. — *Brit. Med. Bull.*, janvier 1956, 12, 52-56.
34. WETZEL, FARGO, SMITH et HELIKSON. — *Science*, 16 décembre 1949, 110, 651-653.
35. WILLIAMS, CHOW, ELLENHAGEN et OKUDA. — *Intern. Ztschr. Vitaminforsch.*, 1956, 26, n° 4, 394-395.
36. 1^{er} Symposium Européen sur Vitamine B₁₂ et Facteur Intrinsèque. Hambourg, mai 1956.

IV. — INTERET DE L'ASSOCIATION NUCLEOTIDES - OLIGO-ELEMENTS ET VITAMINE B₁₂

1. *Nutrition Reviews*, octobre 1954, 12, n° 10, 293-294.
2. ARNSTEIN. — *Biochem. J.*, avril 1955, 59, XXIX.
3. ARNSTEIN. — *Intern. Ztschr. f. Vitaminforsch.*, 1956, 26, n° 4, 384-385.

4. CHEYMOL. — *Produits Pharm.*, septembre 1956, 11, 613-623 et octobre 1956, 718-728.
 5. Council on Foods and Nutrition. *J.A.M.A.*, 16 juin 1956, 161, 623-627.
 6. DOCTOR, BROWN et COUCH. — *Fed. Proc.*, 1953, 12, 412-413.
 7. DOUGLAS. — *Minerva Med.*, 3 novembre 1953, 44, n° 88, 1291-1300.
 - 7 bis. JUKES. — *Fed. Proc.*, 1953, 12, 633-638.
 8. LECOQ, CHAUCHARD et MAZOUÉ. — *Thérapie*, 1952, 7, 345-354.
 9. LEDERER. — *L'Alimentation et la Vie*, 1952, 40, 89-108.
 10. LING et CHOW. — *J. Biol. Chem.*, 1954, 206, 797-805.
 11. MITRY et JOHNSON. — *Intern. Ztschr. f. Vitaminforsch.*, 1956, 26, n° 4, 385-386.
 12. NINET. — La vitamine B₁₂. (Conférence du Centre de Perfectionnement Technique, 24 octobre 1951, n° 2732.)
 13. RUSKIN et KATZ. — *Ann. Int. Med.*, 1936, 9, 1549-1560.
 14. SMITH. — *Brit. Med. Bull.*, juillet 1956, 12, 52-56.
 15. WHITE, LESLIE et DAVIDSON. — *J. Path. Bacteriol.*, juillet 1953, 63, 291-306.
 16. WONG et SCHWEIGERT. — *J. Nutrition*, 10 février 1956, 58, 231-242.
-

TABLE DES MATIÈRES

PLAN	14
----------------	----

PREMIERE PARTIE

ETUDES CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

CHAPITRE I. — Etudes chimique et biologique de l'acide ribonucléique et des nucléotides de base. Leur importance dans le métabolisme cellulaire ..	19
— Etudes chimique et biologique	19
— Importance des acides nucléiques dans la cellule et son métabolisme	23
— Synthèse de l'acide désoxyribonucléique à partir des ribonucléotides ou de l'acide ribonucléique	25
CHAPITRE II. — Les oligo-éléments, le fer, le cuivre, le manganèse ..	34
— Le fer	34
— Le cuivre	37
— Le manganèse	41
— Le fer et le cuivre	42
— Le cuivre et le manganèse	42
— Le fer, le cuivre et le manganèse	42
CHAPITRE III. — La vitamine B ₁₂ ..	43
— Besoins et résorption de la vitamine B ₁₂ ..	43
— Rôles métaboliques et utilisations de la vitamine B ₁₂ ..	47
CHAPITRE IV. — Intérêt de l'association nucléotides, oligo-éléments et vitamine B ₁₂	53
— Synergie entre la vitamine B ₁₂ et les oligo-éléments	53
— Synergie entre les oligo-éléments et les nucléotides	54
— Synergie entre la vitamine B ₁₂ et les nucléotides	55

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE I. — Utilisation de l'association nucléotides de pentose-oligo-éléments et vitamine B ₁₂ en pédiatrie	63
— <i>Enfants du premier âge</i>	63
— <i>Grands enfants et adolescents</i>	66
CHAPITRE II. — Utilisation de l'association nucléotides de pentose-oligo-éléments et vitamine B ₁₂ en gériatrie	69
CHAPITRE III. — Utilisation de l'association nucléotides de pentose-oligo-éléments et vitamine B ₁₂ chez les adultes sains, convalescents, asthéniques, déprimés, surmenés	72
CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	85

031